日内会誌・第50巻 第9号・ 昭和36年12月6日印刷 昭和36年12月日10発行 毎月1回10日発行 (昭和25年9月28日・第3種郵便物認可)

# 日本内科學會雜誌

第50巻 第9号・昭和36年12月10日

# The Journal of Japanese Society of Internal Medicine

Vol. 50 No. 9 • 10th December 1961



目　　次



日内会誌
J. J. S. I. M.

The Japanese Society of Internal Medicine
5, 2-chome, Kanda-Surugadai, Chiyodaku, Tokyo

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地　社団法人　日本内科学会

36. 12. 10
第１回会告

第59回日本内科学会講演会

# 観光案内

| | |
|---|---|
| 期　日 | 昭和37年４月１日・2日・3日 |
| 集　合 | 会場　厚生年金会館前　午後５時半出発 |
| コース | **東京タワー ～ レストラン ミカド,** 解散 |
| 会　費 | 約3,000円 |
| 定　員 | 毎晩　100名まで |
| 受　付 | 先　着　順 |
| 申　込 | 申込用紙に所定事項記入の上**２月末日まで**に申込むこと<br>（その後の案内は申込者に送ります） |
| 宛　先 | 東京都文京区本富士町１<br>東大附属病院　田坂内科<br>内科学会観光係 |

……切……り……ト……リ……線……

## 観光申込用紙

| | | | |
|---|---|---|---|
| 氏　名 | | | |
| 所　属 | | | |
| 連絡先（電） | | | |
| 希望日及び順位 | 第一希望<br>日 | 第二希望<br>日 | 第三希望<br>日 |
| 会　費 | 支払い方法は後日申込者に連絡致します | | |
| 整理区分 | 日 | 番 | |

切……り……ト……リ……線

# 会　　告

## 第59回本会講演会演題募集 〔昭和36. 12. 10日 第 3 回 会 告〕

第59回日本内科学会講演会は東京において昭和37年4月1日，2日及び3日，田坂定孝会頭主宰のもとに開催致します．同講演会において発表せられる会員は演題に **600字以内の要旨を添え**，下記要綱を厳守され**昭和37年1月10日**までに**必着**するよう本会事務所に申込み相成りたい．

要　綱

(1) 演題申込は締切期日**昭和37年1月10日**までに**必着のこと．**

(2) **本会規定の演題申込用紙**（本会事務所に有り）に演題，氏名（ふりがなつき）の他，研究目的，方法，結果断案の順序を厳守して 600字以内の要旨を提出のこと．

(3) 他の学会に申込んだ演題並びにその要旨と同一のものは本会に申込まないこと．

(4) 講演時間の関係上，合計 **100** 題前後を演題選定委員会(各地方会より選出された委員にて構成)に附議して採択し，更に若干を誌上発表する予定．

(5) 申込は1教室1題に願いたい．

(6) 演題申込者は全部——共同報告の場合は各々——が会員であること．

(7) 講演者はなるべく指導者が当られたく，氏名に○印を附すること．

注　意

(イ) 評議員会の申合せにより，地方会で発表された演題は御遠慮下さい．又症例報告は地方会に提出して頂きたく，本会には御遠慮下さい．

(ロ) 未入会の方，本年度会費未納の方は，共同報告者の一員である場合でも氏名を削除致します．

(ハ) **演題提出のための新入会者は昭和36年度及び昭和37年度会費合計金 2,400円也を納付せられること．**

(ニ) 演題選定に際しては第1次に上記の**形式審査を致しますから要綱を厳守して下さい．**

---

### 社団法人日本内科学会講演会規定（昭和28年3月31日改正）

第1条　講演会は毎年1回開催する．

第2条　講演会の開催地，期日及び日数は評議員会に於いて定む．

第3条　講演会に於いては次の事項を行い得る．又可能なる限り会員以外のものにも公開する．

1. 宿題報告
2. 会員の業績発表，座談会，討議，供覧等
3. 懇親会，参観等

第4条　会頭は講演会に於いて座長となり会場を主宰する．但し会頭は座長を選び之を委任することが出来る．

第5条　会頭は宿題の選定に関し委員を選び諮問することが出来る．

第6条　会頭は講演会の申込要綱，演題の選定，日程の編成等について主宰する．

第7条　会頭は演題の選定に関し委員を嘱託することが出来る．

第8条　講演会に演題を申込むものは申込要綱を厳守した会員に限る．

既に他の学会或は雑誌等に公表したものは日程編成後と雖講演を許さない．但，特別の場合会頭は前条によらずして講演又は討議を許可することが出来る．会員以外のものに対しても同じ．

第9条　講演会に於ける講演要旨又は発言要旨は直ちに委員に交付することを要する．講演会に於ける討議は発言事項以外の追加を許さない．

第10条　会頭は必要に応じ委員を嘱託し講演会場の管理，事務を分掌させることが出来る．

# 会　告

〔36. 12. 10.〕

**内科学会地方会**　地方会報告要旨は1題800字以内，特別講演は4,000字前後の要旨を提出の事．追加質問の場合は300字以内にて，いずれも楷書にて明瞭に要旨を記入し，姓・名を確実に記載の事．質問に対する答は必ず添付下されたく，答が記載されない場合，貴重な質問をされた方には失礼ながら，亦判読出来ない粗雑な原稿と共に没書となる危険がありますので，当番幹事の御配慮を特にお願い申上げます．

**北海道地方会**　会費・教室年額金 500円，個人 100円
幹事・北海道大学医学部第二内科　佐藤　竜雄
第64回例会

**東北地方会**　幹事・東北大学医学部山形内科
海藤　勇
第44回例会

**関東地方会**　事務所・東京都千代田区神田駿河台2の5
日本内科学会内
会費・甲種会員（演題提出医局）年額1,500 円，
乙種会員（例会通知を受ける会員）年額 200円
第137回例会・昭和37年2月3日
於　日本医師会館講堂
幹事　東京女子医科大学　山田喜久馬

**信越地方会**　事務所・新潟大学医学部木下内科
（昭和36年9月1日より昭和37年8月31日）
第30回例会
幹事　新潟大学　木下　康民

**北陸地方会**　会費・年額金 100円，会員・石川・福井・富山県下在住医師
第33回例会　幹事・金沢大学医学部第二内科
村上　元孝

**東海地方会**　事務所・名古屋大学医学部山田内科
幹事・小林　快三
会費・年額 100円　第63回例会

**近畿地方会**　事務所・大阪大学医学部吉田内科
第45回例会

**中国四国地方会**　幹事・岡山大学医学部平木内科
大　藤　真　会費・年額金 300 円
第17回例会

**九州地方会**　事務所・九州大学医学部第一内科
第69回例会　幹事　木村　光雄

**注　意**　第59回講演会の演題申込締切期日は来る1月10日ですが，演題申込みの際，共同研究者中に会費未納者のあつた場合は，受付致しません．亦演題提出の時の新入会者は36年及び37年度の会費をお納め下さるようお願します．

日本内科学会事務所の土曜日の執務時間は午前中だけとなりましたから御諒承願います．

新発売

# リウマチ 神経痛に

〔組　成〕　1錠中

| | |
|---|---|
| プレドニゾロン | 0.4mg |
| 1,4-ジフェニル-3,5-ジオキソピラゾリジン | 40.0mg |
| アミノピリン | 40.0mg |
| パラアミノ安息香酸 | 8.0mg |
| ビタミンC | 30.0mg |
| ロートエキス | 3.5mg |
| 乾燥水酸化アルミニウム・ゲル | 40.0mg |

# オサドリンP錠

**オサドリンP錠は強力な鎮痛，消炎，解熱作用を有するオサドリンと少量のプレドニゾロンとの配合により各成分の相乗作用で治療効果をたかめ，副腎皮質ホルモンの副作用を極力阻止することに成功した 新しい リウマチ・神経痛治療剤です．**

〔特　徴〕

1．速かに消炎，鎮痛，解熱効果が現われ，リウマチ・神経痛　特にリウマチ性疾患には高い有効率を示します．

2．重篤な副作用の懸念がなく，長期連用が可能です．
特にプレドニゾロンの減量によって浮腫，体重増加，心臓衰弱，多毛，不眠，消化性潰瘍，副腎皮質機能低下などの重篤な障害は認められず，投薬時にしばしばみられる胃腸障害などは制酸剤等の配合によって除去されました．

〔用量・用法〕

通常，成人には1回2錠ずつ，1日3回毎食後に服用する．
重症の場合は1日量を9錠に，軽症の場合は1日量を3錠までそれぞれ増減し，1日3回毎食後に服用します．
症状が軽快すれば，本剤の投与量を徐々に減量し，ついでオサドリン錠の単独療法に切換える方法が推奨されています．

〔適応症〕

リウマチ，神経痛および神経炎，その他疼痛性・炎症性疾患．

〔包　装〕　オサドリンP錠　12錠　30錠　120錠　600錠

大阪市東区道修町
**大日本製薬株式会社**

●説明書・文献贈呈

# 日本内科学会雑誌　第50巻　第9号目次

## 第58回（1961年）日本内科学会講演会

△印は誌上発表演題

# 第58回日本内科学会講演会(1961年)

会場・札幌市　札幌市民会館

日時・昭和36年7月1日，2日，3日

△印は誌上発表
○印は演者

——第1日・7月1日(土)午前8時開会——

開会の辞　　　　　　　　　会頭　中川　諭

座長　　　　　大阪市立大学教授　小田　俊郎

△1.　内分泌と血液像に関する研究(第2報)睾丸摘出ラットについて

関西医科大学第一内科
大久保　滉，完岡　市光，氷室　一郎

われわれは内分泌と造血との関連についての系統的な研究の一環として，前回副腎摘出について報告したが，今回はラットの睾丸摘出を行ない，性ホルモンと血液像との関連について詳細に検討した．

実験方法：　Wister 系雄性ラットを，幼若(生後50日，A群)，未熟(生後90日～110日，B群)，成熟(生後160～200日，C群)，過熟(生後500日以上，D群)の4群に分け，両側睾丸を一挙に摘出した．また，これら4群の睾丸摘出(睾摘)ラットに testosterone (T) 500γの毎日投与，A群にはコバルト(Co) 500γ，鉄(Fe) 500γの各単独あるいはT 500γとの併用投与，さらにD群には methylandrostendiol (MA) 500γの毎日投与をも行なつた．また対照群として偽手術を行ない，同様に処置したものをいずれも比較検討した．

成績：　①赤血球数；　睾摘によりA群では一時減少し，4週目ごろには前値以上となるが，対照群と比較する時，A群では増加は抑制される．B群では対照と大差なく経過する．C，D群では減少し，37日目でもなお前値に復さない．T投与によりA，B群では著増し，C群では前値，またはそれ以上を示し，D群では前値，またはそれ以下で経過する．Fe, Co 各単独投与では，前値もしくはやゝ減少傾向を示し，Tとの併用投与で著増する．MA投与では減少傾向を示す．②色素指数；　睾摘により，各群とも低下し，T, Fe, Co 各単独投与では前値と著変なく，あるいはやゝ低下傾向のもの等あるが，TとFe，あるいはCoとの併用では，前値より一時高値を示し，後前値に復する．MA投与ではやゝ減少傾向を示す．③網赤血球数；　睾摘により各群とも30～70‰の間を動揺し，摘出後4～6日目に一時増加するものが多かつたが，一定の傾向は認め難い．T, Fe, Co の各単独，あるいはMAの投与でも4～8日目に一時増加を示し，後前値に復する．TとFe，TとCoの併用では4～8日ごろ著増し，以後前値以上で経過する．④赤血球直径；　睾摘出後いずれの群も Price-Jones' 曲線は左方移動を示す．T投与でA,B,C各群は一時左方移動を示し，後回復するもの，あるいはなお左遷の残存するもの等がある．D群では殆ど移動がない．T投与による赤血球数増加の著明なものに，直径の左遷の残存がみとめられた．Fe, Coの各単独投与では，やゝ左遷し，Tとの併用投与では移動を認めないか，あるいはやゝ右遷する．MAの投与では左遷する．⑤白血球総数；　睾摘のみ，またはこれにTを投与した場合，各群ともほゞ前値と大差なく経過する．Fe, Co の単独投与ではやゝ増加し，Tの併用投与によりさらに増加した．MA投与では一定の傾向は得られない．⑥好中球数；　睾摘により，C群では14～19日目ごろより，好中球はかなり持続的に減少したが，その他の群では一定の傾向を示さない．T投与により，D群では不定であるが，その他の各群は前値もしくはやゝ増加傾向を示す．Fe, Coの単独投与でやゝ増多し，Tとの併用投与では好中球の著明な増多があつた．⑦リンパ球；　睾摘により各群とも一定の傾向を示さず．T投与でも各群ともほゞ前値と大差なく，時にはやゝ減少傾向を示した．Fe, Co の各単独，またはTとの併用により，いずれも軽度の増加を示した．MA投与では一定の傾向はなかつた．⑧杉山氏平均核数；　睾摘ラットの Fe, Tの併用投与群では，初め左方移動，後右方に移動するのを認めたが，Fe, Co, T各単独投与群では著変なく経過した．⑨骨髄像；　睾摘によりいずれの群も赤血球系は軽度低形成の像を示し，C群では幼若骨

髄系細胞の軽度減少をも認めた．T投与により，赤血球系はほゞ正常の上限を示し，骨髄球系には著変がなかつた．Fe, Co 各単独投与ではほゞ正常像を示し，Tとの併用投与でやゝ過形成を示した．MA投与では睾摘の場合と同様にやゝ低形成の像を示した．

以上の所見より，①睾摘がラットの血液像へ及ぼす影響は動物の成熟度により左右される．②睾摘による小赤血球性低色素性貧血の防止には，Fe とTの併用が最も有効で，Co とTとの併用がこれにつぎ，いずれもT単独，あるいは Fe, Co 単独より有力である．このことは Fe, Co 代謝にTが関与することを示唆する．③睾摘によりC群にみられるがごとき好中球減少はT投与で防止され，Tと Fe，または Co の併用が著明な好中球増多を示した．これらの点よりTは赤血球系のみならず，好中球系にも刺激的に働くようである．④睾摘の貧血はMA投与により防止されない点より，Tの造血臓器への影響は蛋白同化作用によるものではないと推察される．

### 2. 甲状腺中毒症における眼球突出の病態生理

大阪市立大学第一内科
小田 俊郎，○藤田 栄一，蔵田 典光
村橋 吉二，大岡安太郎，鳥辺 博正
大楠 隆昭，高垣 敏一

甲状腺疾患における眼球突出（以下眼突と略す）性因子，ならびに機序に関する研究は，古くは Dobyns, Jefferie 等多くの研究者によつて追求されているにもかかわらず，未だ詳細な解明は得られていない．そこで我我は眼突因子の解明に資するための臨床並びに実験的研究を行なつた．

臨床的観察として $^{131}I$ 治療を受けた甲状腺中毒症97例で眼突性患者40例，非眼突性患者57例の両群について，$^{131}I$ 投与量，投与回数，治療効果，治療期間を比較すると共に，$^{131}I$の眼突への影響について観察した．$^{131}I$投与量及び投与回数は共に眼突性の方が非眼突性より多く，眼突患者の平均 $^{131}I$ 投与量は 11.94mc，平均投与回数は3.1回で，非眼突性患者はそれぞれ，6.52mc 及び1.9回で両者間に明らかな差異を認めた．治療効果と治療開始よりの期間について両者を比較すると，眼突患者の治癒は1,2,3年に多く，軽快，不変は40例中10例を認めた．非眼突患者では6カ月より2年までの治癒例が大多数で，軽快が57例中7例で眼突患者は非眼突患者に比して治癒期間の長いことを認めた．また $^{131}I$の眼突への効果は眼突患者40例中治癒9例，軽快22例，不変8例，悪化1例で他の臨床症状に比して改善率が悪い．以上の臨床的観察より $^{131}I$ 治療において眼突患者は非眼突患者に比し効果が悪く，$^{131}I$ に対して抵抗性の強いことを認めた．次に実験的観察として最初に人間における実験群を7大別した．第1は眼突性中毒症患者，第2は眼突性中毒症で $^{131}I$ 治療によつて甲状腺機能が正常か，あるいは正常化しつつあるもの，第3は非眼突性中毒症，第4は非眼突性中毒症にメルカゾール投与中のもの，第5は甲状腺機能正常で眼突を有するもの，第6は単純性甲状腺腫，第7は正常人，以上各群の血清を鯉の腹腔内に体重10gにつき 0.5ccを1回ないし2回注射し，注射後24～48時間後，鯉の両側眼球の角膜間の幅をノギスで計測して眼突の度合とした．

次に動物実験として，第1群はラッテにメチオジールを57日間投与後屠殺し，その血清及び下垂体のエムルジオンをそれぞれ鯉腹腔内に注射した．第2群はメチオジールを37日間投与後，甲状腺を亜全剔出し，その後8日目に屠殺して第1群同様に処置した．第3群は対照として無処置ラッテを，第4群は食塩水及びプレチロンを注射した．

実験結果は眼突性中毒症及び $^{131}I$ 治療によつて中毒症状緩解し，眼突の残存する例では共に強い鯉眼突を惹起したが，非眼突性中毒症では反応が軽度であつた．非眼突性中毒症にメルカゾール投与中の者では眼突性中毒に比し，その程度は軽度ではあるが鯉眼突を惹起した．甲状腺機能正常で眼突を有するものでは眼突性中毒症に近い程度の鯉眼突を起こし，単純性甲状腺腫では殆ど反応を認めなかつた．正常人，生理的食塩水では傾向を認めず，またプレチロンでは1回注射より2回注射で著明な眼突を惹起した．メチオジール投与ラッテの血清では軽度の鯉眼突を認めたが，下垂体では傾向が明らかでない．メチオジール投与後甲状腺亜全剔出したラッテの血清，下垂体では共に著明な鯉眼突を認めた．正常ラッテ，食塩水は実験群に比し傾向を認めなかつた．

次にまた臨床的研究として甲状腺患者で T.B.P.(thyroxin binding protein) のサイロキシン結合能を測定した結果，甲状腺中毒症あるいは非中毒症患者間に大差を認めなかつたが，メルカゾール投与の4例中3例では著しい結合能低値を示し，他の1例のメルカゾール投与により眼突の増強した例では結合能は他に比して高値を示した．次に甲状腺中毒症19例に初回あるいは数回目の $^{131}I$ 治療投与後，血清を電気泳動し，サイロキシン

の分布状態を観察した．眼突患者では inter $\alpha$ zone のみならずアルブミンにも結合する例が多く，またアルブミン結合のない例の多くは眼突がなく，著明な治療効果を得た．

以上の臨床並びに実験的観察より眼突性中毒症は非眼突性中毒症に比して治療に強い抵抗性があるほか，両者間に種々病態生理に差異を認めたが，これは恐らく眼突性因子が関与するためであり，かつまた，この因子は向甲状腺ホルモンの中で中毒症状あるいは甲状腺腫を惹起する因子と平行して作働するものではなく，また治療によつて容易に消失しがたいものであると推測し得た．

**3．甲状腺刺激ホルモン（TSH）の作用機作並びにその代謝に関する研究**

京都府立医科大学第二内科
○丸本　晋，塩津　徳晃，伊地知浜夫
越智　幸男，沢田　伸子

TSH（pretiron）に放射性分子ヨードを作用させて$^{131}$I-TSHをつくると，このヨード化ＴＳＨは完全なヨード化によつて in vivo および in vitro でのＴＳＨ本来の生物学的活性が消失し，ヨード化が不完全であれば活性は残る．

$^{131}$I-TSHをトリプシン処理後濾紙クロマトグラフィーによつて，ヨード化がチロジン基におこつていることを認めた．

ＴＳＨＩＪＳの完全な不活性化には分子ヨード 2.5 $\gamma$ を要し，またＴＳＨＩＪＳにはチロジン1.83 $\gamma$ が含まれるが，理論的にはチロジンとヨードの分子量の比率は 255：181で，上記の実験値と理論値とが一致する．

したがってＴＳＨの活性にはチロジン基が必要であることを知るとともに，生体内におけるＴＳＨの不活性化にはそのヨード化が重要な役割を占めることを推定し，この仮定にもとづいてさらに甲状腺の病態並びにこれに対する治療剤の作用機作に次のごとき理論づけを試みた．

すなわちＴＳＨにヨードイオンの分子化促進作用，換言すれば甲状腺の酸化酵素賦活作用があるとすれば，甲状腺機能正常者ではＴＳＨおよびヨードレベルはともに一定した値をとるが，これに多量のヨードを投与すると甲状腺のヨードが増すが，このヨードはイオン性であるためにＴＳＨを不活性化することもなく，したがつてサイロキシンの生成分泌は影響をうけることはない．

ＴＳＨの過剰分泌があると考えられるバセドウ病ではＴＳＨレベルが上昇し，甲状腺の酸化酵素活性が亢進する結果，分子ヨードのレベルが上昇し，サイロキシンの過剰生成の病態が成り立つが，この場合多量のヨードを投与すると分子ヨードレベルが上昇し，この分子ヨードがＴＳＨをヨード化して，その不活性化を招く．このようにしてＴＳＨの過剰分泌があると考えられる眼球突出を伴なう甲状腺機能亢進症，すなわちバセドウ病に対するルゴール液の作用機作並びにＴＳＨとは無関係な甲状腺細胞自体の増殖にもとづく甲状腺機能亢進症にルゴール液が無効であり，むしろ禁忌とされる理由を明らかにし得た．

メルカゾール（1-methyl-2-mercapto-imidazole）はその還元作用によつて分子ヨードの生成を阻止するが，これらのいわゆる抗甲状腺剤を投与するとサイロキシンの生成が低下する結果，ＴＳＨの分泌が促進をうけるが，抗甲状腺剤の作用のために分子ヨードの生成は増加しない．この場合ヨードの摂取が少なければ，サイロキシン生成のために甲状腺は過労働におちいり，甲状腺腫が発生するが，ヨードの摂取が多量であれば，それに相当して分子ヨードが生成されるので，サイロキシンの生成が抑制されることなく，したがつて甲状腺腫の発生をみることはない．

分子ヨードがＴＳＨに作用するに足る最低の血清ヨード値は，ヨード投与時の甲状腺内のサイロキシン生成の抑制を指標とするときは，Chaikoff によれば 20〜30 $\gamma$ %であつて，このとき多量の分子ヨードが甲状腺内にでき，ＴＳＨがヨード化されることになり，正常人でも長期間ヨードを摂取すればＴＳＨが不活性化される可能性があり，これをもつて粘液水腫を伴なつたヨード甲状腺腫の発生機作を理解できる．

以上のように私どもはＴＳＨの不活性化の一形式として，そのヨード化をとりあげたが，この不活性化はＴＳＨの作用した発現前におこると考える．その他になお甲状腺に作用後に不活性化されることも考えられる．その形式は不明である．またＴＳＨのヨード化は甲状腺のみがこれに関与するものと考える．その理由は分子ヨードの存在するのは甲状腺に限られており，またルゴール液その他のヨード剤の投与によつてＴＳＨ以外のホルモン（たとえばインスリン，ゴナドトロピン，プロラクチンなど）の不活性化，すなわちその脱落症状を招来することがないからである．ヨード化ＴＳＨは血清アルブミンおよび$\alpha$グロブリンと結合し，ブタノール酢酸水溶媒に

抽出し得ないが，これを蛋白結合性ヨードとブタノール抽出性ヨードとの差，すなわち PBI—BEI として表現できる．

バセドウ病患者にヨードを投与するとＰＢＩが上昇するが，ＢＥＩは低下するといわれ，ルゴール液投与によつて機能亢進症状の改善をみた症例では PBI—BEI の値が一層大となることからも，ＴＳＨの不活性化が亢進していることが推測される．またこのように考えるとルゴール液投与によつてバセドウ病患者のＢＥＩが正常化した場合には，この患者で正常以上に反応していたＴＳＨ量を次の数式から概算しうるのである．

$$\{\text{ヨード投与時の (PBI—BEI)} - \text{ヨード投与前の (PBI—BEI)}\} \times \frac{4000}{2\gamma}$$

### 4．甲状腺疾患における副腎動態（第４報）

北海道大学第二内科

○鳥居　敏雄，堀内　淑彦，志村　義高
東　　　徹，武部　和夫，佐藤　忠男
鈴木　邦治，平間　元博，今　　明敏
中川　光二，川合　厚生，沢　　邦雄
樋口　　忠，大滝　幸哉，岡本　正敏
瀬田石智敏

1）甲状腺機能変化に伴なう副腎皮質機能変化，これに対する下垂体前葉の関与．

a）臨床的観察；既報の如く甲状腺機能亢進症では尿中の cortisol 代謝産物すなわち総 17-OHCS は増加し，機能低下症では減少する．基礎状態における血漿 cortisol 値は甲状腺機能の如何にかゝわらず一定している．静注後の血漿 cortisol 半減時間は亢進症で短縮し，低下症では遅延する．平均値では亢進症54分，正常者132分，低下症 303分であつた．また dexamethasone 経口投与による下垂体副腎皮質系の抑制作用をみるため，尿中総 17-OHCS の $\frac{\text{投与前値}-\text{最低値}}{\text{投与前値}} \times 100\%$ をもつて抑制指数とすると，dexamethasone 1日量0.25mg 4日間投与では健康者12.5%，亢進症28.0%となり，1日量 0.5mg 4日間投与では健康者71.5%，亢進症85.6%となつた．すなわち甲状腺機能亢進症の下垂体副腎系は dexamethasone 投与により健康者とほゞ同様に抑制することができる．以上の事実はヒトにおいて cortisol の代謝(肝における還元抱合)は甲状腺ホルモンにより調節され，下垂体前葉の feed back作用により血漿 cortisol が一定に保たれるということを裏書きしているものと考える．b）動物実験；300ｇ前後の雄モルモット（各群４～５匹）に甲状腺ホルモン thyradin 40mg30日間投与すると尿中遊離 17-OHCS (Ralph & Peterson 法）は1日 350～ 280μg となり，無処置群の 190～ 170μg より明らかに増加する．$^{131}$I 2.5mc 投与で機能低下を来たした群では対照の約1/2に減少し，mercazole 1mg 3週投与群では $^{131}$I 投与群ほど著明な減少を来たさない．ＡＣＴＨ1u. 8日間筋注による副腎皮質の反応性をみると，対照群では尿中遊離 17-OHCS が前値の２倍程度に増加し，thyradin 投与群でも増加はするが，副腎皮質の最大分泌能は両群の間に差がなかつた．$^{131}$I 投与群，mercazole 投与群ではＡＣＴＨに対する反応がきわめて弱い．別のモルモット４匹宛に前述の処置を加え，血漿 cortisol 値，副腎 cortisol 含有量（Peter de Moor 螢光法)，下垂体ＡＣＴＨ含有量（ラッテ副腎の試験管内 corticosterone 産生を利用する Saffran & Schally法，ＡＣＴＨ抽出は Birmingham氷酢法，corticosterone は Guillemin 螢光法）等を測定した．

副腎重量（mg/ 100ｇ体重）は thyradin 投与群61.9，対照群59.8であるが，mercazole 投与群は48.5でわずかに減少している．副腎 cortisol 含有量 μg/g はそれぞれの群の平均値は19.8，13.5，12.1で甲状腺機能亢進群は低下群より有意に大きい．下垂体重量は３群間に差はないが，下垂体ＡＣＴＨ含有量（mu/mg）は各群平均値27.6，21.9，12.7，全量（mu）としては 307，216.7，159.1で明らかに甲状腺機能亢進群＞対照＞低下群の順になつている．しかし血漿中 cortisol 値は 29.9，30.8，28.7μg/ 100ml で３群の間で差がみられなかつた．以上の如くモルモットにおいても甲状腺ホルモンにより cortisol 代謝は促進され，血漿 cortisol を一定にするため下垂体前葉が関与していることが明らかである．たゞしモルモットでは cortisol は肝により還元抱合されることがなく，腎よりの遊離 cortisol 排泄が甲状腺ホルモンによつて促進され，これがモルモットの cortisol 代謝における limiting factor になつていることを別の実験で明らかにした．

2）甲状腺機能と副腎皮質最大分泌能，疲憊現象．

甲状腺機能亢進症５例，対照健康者５例，機能低下症１例に ACTH-Z 30単位を１日２回筋注連続５日間投与し，尿中総 17-OHCS 量を測定した．butanol 抽出による Reddy-Jenkins-Thorn Forsham 変法によると，前値は亢進症では平均13.5mgで対照例平均 7.8mgより有意

に大で，亢進症ではＡＣＴＨ連続筋注で急速に増加し５日目には平均 132.3mgまで上昇するが，対照例ははやくplateau に達し，５日目の平均67.9mgで副腎皮質の最大分泌能は亢進症よりはるかに小さい．β-glucuronidaseを用いる Porter-Silber, Ralph-Peterson 変法ではこれより低い値，すなわち前値は亢進症平均 5.5mg，対照例 2.7mgで，亢進症が有意の高い値をとる．ＡＣＴＨ筋注による効果は前の実験と傾向が同じで，５日目で亢進症の72.7mgは対照例の38.1mgとくらべると有意に高い値をとる．機能低下症では対照例よりわずかに低い値をとる．尿中遊離 17-OHCS はＡＣＴＨ連続投与で次第に増加するが亢進症，対照例の間に差を認めなかつたが，低下症だけ甚だ低い値をとつた．Mikulai, Thorn 等は甲状腺機能亢進症にＡＣＴＨ静脈内点滴（８時間）を２～３日間連続すると副腎皮質の疲憊のために尿中 corticoids 排泄が減少すると報告したが，我々の結果との違いはおそらくはＡＣＴＨ投与法の差にもとづくものと考えらる．１日８時間点滴連日投与ではその連続効果が殊に甲状腺機能亢進症では充分でないので見かけ上の疲憊現象がみられるのではないかと考えている．しかしモルモットの実験では甲状腺機能亢進例に大量のＡＣＴＨ投与を行なうと疲憊現象がみられることがあるので，この点はさらに追究しなければならない．

### 5．間脳下垂体系機能に関する研究（続報）

神戸医科大学第二内科
○辻　昇三，馬場　茂明，島津　幸作
新光　毅，小島　正守，小倉　一
佐古田雅弘，後藤　武男，中井　潔
内藤　英夫，鳴瀧　恭也，和泉　正人
弘重　尚久，藤沢　義朗，米沢　典之

間脳下垂体系機能に関する教室最近の業績を総括して報告する．

1）血漿中のＴＳＨ様活性測定法の方法論的検討：われわれの教室ではワールブルグ装置を利用してインスリン，グルカゴン，ＴＳＨ及びＡＣＴＨの血中活性を測定しているが，特に血中のＴＳＨ様活性の測定法として小倉の創案によるウシ甲状腺薄片の $^{131}$I 放出抑制実験によつて，初めて直接に微量の血中ＴＳＨ様活性を実測追跡する可能性を報告して来た．この方法には方法論的に検討すべき点があつたので，ウシの年令，性，甲状腺重量ＴＩ比（甲状腺重量（g）/ウシの体重（kg）×10）及び $^{131}$I 摂取能，沃素含有量と測定感度との相関を検し，甲状腺の条件としては２～３才の牡ウシの大きくない甲状腺が実験に適しており，ＴＩ比としては0.48以下を示すものが好適であることをみた．これを $^{131}$I の摂取能及び沃素含有量からみると，摂取%として50～80%，沃素含量３ γ/10mg 甲状腺重量の甲状腺薄片を使うと信頼性のある測定値を得た．すなわちこのbioassay法においても甲状腺薄片の反応の標準化をはかることが最も重要な実験条件であると結論された．この目的には２～３コの甲状腺から薄片を作り，これを一標本としてプール法的に測定を行なうこともできるが，切片の数を増すと処理が長くなるので成績がばらつく傾向があり，実用には不便な点もある．このような種々の方法論的検討を行なつた結果から，特に $^{131}$I 摂取%からみた甲状腺薄片の反応性の事後検討及び既知対照ＴＳＨ濃度による反応系の検討が，測定値の信頼性を増すために必要な指標となることを明らかにした．このような検討を行なつた後に，この方法による血漿ＴＳＨ様活性の測定をヒト及びイヌについて行なつた．

2）vasopressin test についての検討：vasopressin のＴＳＨ分泌刺激効果は甲状腺機能を通じてのみ観察されて来たが，演者らは正常人及び諸種内分泌疾患患者に vasopressin（Pitressin, Parke-Davis ５単位）の注射を行ない，これに対する血漿中のＴＳＨ様活性の反応を検して，注射後30分から血漿中のＴＳＨ様活性が増強されることを証明した．

これに対して下垂体剔出犬，下垂体機能の低下が想定される疾患ではこの vasopressin のＴＳＨ分泌刺激作用は殆ど消失している．下垂体柄切離犬では血中のＴＳＨ様活性は減弱しているが，vasopressin の皮下注射によつて明らかな増量を示す．すなわち vasopressin は系統的循環路を通じて，直接に下垂体前葉のＴＳＨ分泌を刺激するものと考えられる．epinephrine 注射によつても，また開腹手術侵襲においても血中ＴＳＨ様活性が増強せしめられることを直接に証明し得た．

3）vasopressin の分画的研究：vasopressin 中にはＴＳＨ分泌刺激因子と抗利尿性因子とが混在していると考えられるので，Pitressin Parke-Davis を連続濾紙電気泳動によつて展開し，各々の展開液を分画してＢ，Ａ，Ｃ の３分画を得た．この中Ｃ分画は抗利尿効果が強く，これに対してラット甲状腺機能に対する活性化作用から判定するとＢ，Ａの両分画にはこの作用が認められるがＣ分画にはこの作用を証明し得ず，また血中ＴＳＨ

様活性に対する作用としても，A分画にはＴＳＨ分泌刺激作用を認めたが，Ｂ及びＣ分画にはこれを証明し得なかつた．

4) 視床下部抽出物についての検討： 新鮮なウシの視床下部抽出物の生理作用を検討するために20〜30コのウシの視床下部を切り出し，これを前部と後部に2分して，その各部を後葉ホルモン抽出法に準じて処理した．50コの視床下部当り乾燥重量として 500mg前後の抽出物を得た．このものについてラット甲状腺機能に対する作用を検するに，前視床下部よりの抽出物にのみ甲状腺機能促進効果が証明された．ただし vasopressin に比較すると視床下部抽出物の効果は微弱であつた．対照として大脳皮質，橋，延髄，視床，小脳から得た抽出物について同様の実験を行なつたが，甲状腺に対する影響を認め得なかつた．

5) ＡＣＴＨの血中活性測定： ウシの副腎皮質を薄片としてワールブルグ装置中におき，微量の既知ＡＣＴＨによる steroid 放出を利用して，濃度反応関係を証明し，これを利用して血中の微量ＡＣＴＨ様作用の検定を企てたが，現在の条件では最小有効量が $10^{-3}$mu 程度であるため，正常人あるいは正常白鼠の血中ＡＣＴＨ作用を証明できない．ただし手術の如き大きなstressを受けた後では直接に血漿中のＡＣＴＨ様作用を血漿 1.0 ccを用いて，証明することができた．なお方法の改良を期している．

6) アクロメガリー乾燥血漿の試用： アクロメガリー患者から plasmapheresis を応用して毎回 500ccの採血を行ない，これを乾燥血漿として，その血漿25cc相当量を1回量として種々の型の矮人症患者に静注し，生理作用を検討しているが，本血漿の静注により明らかに血中非エステル型脂肪酸の一過性増量が証明され，その作用は他の下垂体前葉ホルモンと近似している．

### 6. 副腎皮質予備力に関する臨床的ならびに実験的研究

京都大学三宅内科 ○三宅 儀，説田 武
西村 敏夫，河野 剛，岩井 一義
横山 巌，石﨑 幸雄，中屋敷 博
万寿 富雄，久田 昇一，新井 有治
町田 隆夫，井村 裕夫，八幡三喜男
遠藤 治郎，永浜 勤，吉見 輝也

副腎皮質の予備機能検査法を検討して ACTH-Z 20単位3日間連続筋注による steroid 排泄値の測定を適切と認めた．血中 Cpd. F 値は負荷後2〜4時間で最高値に達し，6時間後も高値を保つ．血中 17-KS は$\beta$分画がまず増加し，次いで$\alpha$分画が上昇する．正常若年者では 17-OHCS 排泄値は負荷後第1日は前値の2倍，第2日は4倍，第3日は5倍，あるいはそれ以上に増加する．この際ＴＨＥ，ＴＨＦは共に増加して両者の比率に著変はない．17-KGS, 17-KS 総量，Ⅳ＋Ⅴ分画，Ⅵ＋Ⅶ分画，estrogen，女性の pregnanediol などの排泄値にも著明な反応が見られる．uropepsin 値も反応し，血中 Na/K 比の上昇と尿中 Na/K 比の低下が見られるが，aldosterone 化学的測定値には変動がない．高令者では ACTH-Z 負荷による諸種steroids排泄値及び uropepsin 値の増加の量は少ないが，増加の比率は若年者と大差がない．Addison 病では ACTH-Z 負荷によつて血中 corticoid にも電解質代謝にも著明な変動がない．諸種 steroids 排泄値も uropepsin 値も ACTH-Z に対して一般に反応しないが，女性の本症症例中に estrogen, pregnanediol 排泄値などが ACTH-Z に反応して増量するものがあることを認めた．これは皮質機能障害の解離またはＡＣＴＨ作用の多様性を推論せしめるものである．血中ＡＣＴＨ活性を下垂体剔出ラットの副腎静脈血中 corticoid の変動によつて測定し，Addison 病ではその顕著な増加を認めた．また cortisol, 合成 glucocorticoid, aldosterone などの投与によつて速かに血中ＡＣＴＨ活性の低下することを認めた．本法によつては正常者及び本症以外の疾患ではＡＣＴＨ活性を証明し得ず，また合成 glucocorticoid 長期連用による続発性皮質機能低下症でもＡＣＴＨ活性の増加を認め得なかつた．副腎性器症候群でもＡＣＴＨ活性の増加を認め得なかつたが，SU 4885, または SU 8874の負荷によつて活性の増加を来たすことを認めた．Addison病と鑑別されるべき諸種色素沈着症の ACTH-Z 反応は正常者と同様であるが，汎下垂体機能低下症などの二次的副腎皮質機能不全症では遅延反応を認める．すなわち，steroid 排泄値が常時低値を示し，ACTH-Z 反応も第1日は軽度であるが，階段的にその反応を増す．皮質腺腫による Cushing 症候群では常時 17-OHCS 排泄高値を示すが，ACTH-Z 連続負荷による増加は軽度であり，腺腫剔出後は常時 steroid 値の低値を示すのみならず，術直後には ACTH-Z に対して殆ど無反応であるが，漸次正常に復する．重症ではその回復に年余を要する．原発性アルドステロン症の一部に ACTH-Z に反応して aldoste-

rone 排泄値の増すものがある．副腎性器症候群ではACTH-Z に対する血中 corticoid 及び尿中 17-OHCS の反応は極めて軽度であるが，尿中 17-KS，17-KGS，pregnanediol 値などはある程度の反応を示す．合成 glucocorticoid の比較的大量を長期間使用すれば，二次的副腎皮質不全症を来たし，尿中 17-OHCS 値を指標とすれば一般には ACTH-Z に対して遅延反応を示すが，時には明らかに反応の弱いものもある．しかし原発性皮質不全症のような無反応とはならない．そして使用停止によつて比較的速かに反応性を回復する．合成 glucocorticoid の連用によつて起こされる二次的皮質不全症の軽減及び防止に関する基礎的実験を Wistar 系ラットを用いて行なつた．prednisolone 0.4mg/day 相当量の各種 glucocorticoid を20日間連続投与すれば，血中及び副腎組織中の corticoid 量及び副腎重量などが低下する．血中 corticoid は約10日目に最低値に達するが，投与中止によつて速かに回復し，7日後には血中及び組織中の corticoid 値はほゞ正常に回復する．しかし，中止3日後にはＡＣＴＨまたは cold stress に対する反応が不良で何らかの対策が望まれる．prednisolone 投与中止3日前から ACTH-Z 2 i.u. を3日間併用すれば，最終 ACTH-Z 投与から4時間後には血中 corticoid は高値を示すが，3日後にはＡＣＴＨ非投与群よりかえつて低くなる．ACTH-Z 投与法及び投与量を変えてもこの傾向は同様である．この投与中止後3日目に再び ACTH-Z を負荷すると，prednisolone と ACTH-Z 併用群は prednisolone 単独群より明らかに良好な反応を示すが，cold stress に対する反応には改善が見られず，かえつてその反応が悪い傾向を示す．prednisolone に ACTH-Z を併用すると副腎重量は増し，組織像も著しく改善せられ，予備能も増大するが，stress に対する反応性には改善が見られない．これはＡＣＴＨの使用によつて間脳下垂体系の機能に抑制がもたらされたものと推測せられる．prednisolone 0.4 mg/day に種々の量の nor-androstanolone phenylpropionate を20日間併用すると，副腎重量の減少は明らかに防止せられ，組織像からも束状帯の幅が対照に比して広く，脂肪顆粒も多くなつて，明らかに改善が見られる．また血中及び副腎組織中の corticoids 値及び ACTH-Z に対するこれらの値の反応性にも若干改善の傾向が認められるが，prednisolone 単独投与群との間に有意の差は見られない．続いてさらに10日間のＮＡＰＰ投与を行なつたが副腎重量及び組織像の上では改善が見られ　が，血中及び副腎中 corticoids 値に関しては有意の変化を認めなかつた．また臨床的に合成 glucocorticoid と anabolic steroid とを併用したが，ACTH-Z 反応に関しては glucocorticoid 単独使用との間に有意の差は見られなかつた．この点さらに追究を要する．

### △7．副腎皮質ホルモン投与の生体防禦力に及ぼす影響に関する実験的研究

鳥取大学石原内科
石原　国，都田潤一郎，長谷川　熙

内科臨床上副腎皮質ホルモン製剤が投与される場合はきわめて多く，大量の皮質ホルモンの長期投与のさい新たな感染症の発生をみることが認められており，こゝに皮質ホルモン投与と生体防禦機能との関係を多面的に研究する必要がある．私たちは生体防禦力の検査指標として，末梢好中球貪食機能，網内系機能，全血の菌発育阻止力測定，リンパ臓器組織像の変化及び血漿蛋白分画の変動等を取りあげ，これらと皮質ホルモン投与との関係を実験的に追求した．

実験動物は2kg内外のウサギ及び20g前後のddＮ均一系マウスを使用した．好中球墨粒貪食能は杉山の方法を，網内系機能は新コンゴ赤指数測定を，また全血の菌発育阻止力は Wright の slide cell culture を用いた．さらに血漿蛋白分画測定は濾紙電気泳動法により，リンパ臓器組織像は胸腺，リンパ節，脾のパラフィン包埋切片のＨＥ染色標本により検索した．皮質ホルモンには cortisone acetate を用い，ウサギでは筋肉内に，またマウスでは皮下に投与した．

1）末梢好中球墨粒貪食能：ウサギを3群に分かちＡ群では2mg/kg，Ｂ群では12.5mg/kg，Ｃ群では30mg/kg を1回筋注し，注射前および注射後4,6,8,24時間における墨粒貪食度を検した．すべての群において4時間後には明らかな低下を認め，24時間後に至つて注射前の値に復帰したが，4時間値が最低で，その低下の程度は cortisone 投与量の大なる群において強かつた．

2）新コンゴ赤指数：上記3群において注射前，注射後4時間及び24時間の新コンゴ赤指数を測定した．Ａ群8例中4時間後新コンゴ赤指数の低下したもの3例，亢進5例であつた．Ｂ群8例は4時間後に例外なく新コ指数は低下し，対照に比べて21%の減少となつたが，24時間後には正常値まで回復した．Ｃ群4例は全例において著明な低下をきたし26%減少を示した．24時間後には2例が回復し，2例はなお低値がつゞいた．

3）全血の結核菌発育阻止力：ヒト型菌青山B株を用い，ウサギの全血による slide cell cultlure を行なつた．A,B,C 群とも cortisone 1回投与6時間後には対照と差異はみられなかつたが，連日投与を行なつたもののうち 2mg/kg 投与群では対照と差異を認めず，12.5 mg/kg投与群では菌発育阻止力の低下をきたした．

4）リンパ臓器の組織学的変化：マウスに cortisone acetate 1.25mgを1回皮下に投与すると3時間後にはすでに胸腺のリンパ球核萎縮像を認めこれは12時間で最大に達し，以後48時間までの観察では全例に高度のリンパ球減少を伴なう組織退縮を証明した．連続投与によつて脾では6日目以後臓器の萎縮が増すが，リンパ濾胞萎縮，濾胞内リンパ球変性はすでに3日目に起こり，これに応じて細網細胞の腫大が起こつた．リンパ節組織像の変化は，脾のそれと類似であつた．

5）マウス全血の百日咳菌発育阻止力に及ぼすコーチゾン及び百日咳ワクチンの影響：cortisone acetate 1.25mg 1回投与後6時間目で菌増殖度は弱かつたが，24時間目では増殖度がやゝ増加した．隔日に同量を3回皮注後では明らかに増殖度が増大した．これに反し百日咳ワクチン 0.1cc皮下投与後24時間目のマウス及び同量を隔日3回投与したマウスはいずれも菌増殖度は減弱し菌発育阻止力の増加を来たしたが，この際にはリンパ組織増殖が著明で，反応中心の細網細胞増殖がコーチゾン投与マウスに比して顕著であつた．

6）血漿γグロブリンの変動；cortisone 1.25mgをマウスに連続投与し，1,3,6,9,12，15日目の血漿を用い濾紙電気泳動分析を行なつた結果では，γグロブリン値の変化に一定の傾向が見出せなかつた．

以上私たちは実験的に cortisone 投与の際の末梢好中球貪食能，網内系機能，全血の菌発育阻止力の検討を行ない，同時にリンパ組織像検索と血漿蛋白質分画の変化を追求した．好中球貪食能及び網内系機能検査には cortisone の少量投与は影響を与えないが，大量投与で機能低下を証明した．また全血の菌発育阻止力も大量投与によつて低下した．かゝる cortisone 大量投与にあつてはリンパ球崩壊及びリンパ組織の退縮が極めて高度であり，かゝる時期に一致して全血の菌発育阻止力が減弱していることゝあわせ考えると，コーチゾン大量投与による生体防禦力減弱とリンパ臓器退縮との間には密接な関係があるものと考えられる．さらに皮質ホルモン大量投与のさいの生体防禦力減弱には好中球貪食能低下，網内系機能減退等これに関与するものは多岐にわたつているものと思われる．

### 8．原発性アルドステロン症における副腎皮質機能と電解質代謝に関する研究

東北大学鳥飼内科

鳥飼　龍生○板原　克哉，伊東　一美
福地　総逸，三浦　　清，佐藤　　達
神保　　武，塩路　隆治，渋川　直次
花田　　貢，熊谷　栄雄，阿部末三郎

副腎腺腫に由来する原発性アルドステロン症の8例を経験したので，一応本症における副腎皮質機能の概略を検討した．

本症患者についてもいずれも副腎皮質腺腫摘出前後において，糖質コルチコイドの機能につき尿中コルチコイド排泄量（5例），ＡＣＴＨに対する血中及び尿中コルチコイドの反応並びに流血中好酸球数減少率（4例）を測定した．24時間尿中 17-OHCS 排泄量は腺腫摘出前5例中2例において低値，他の3例でも正常下界にあつた．ＡＣＴＨ試験でも全例正常以下の反応を示した．腺腫摘出後では全例正常以下の排泄量を示し，しかも術前に比して一層低値であつた．またＡＣＴＨ試験でも正常下界の反応を示したのはわずかに1例で，他は正常以下の排泄量であつた．本症における腎機能の低下を考慮にいれてもこの傾向は確実であつて，ＡＣＴＨ試験に際しての血中遊離型 17-OHCS の反応からみても，また流血中好酸球数減少率からみても皮質機能の予備能が低下していたことが裏付けされた．すなわち本症における糖質コルチコイドは腺腫摘出前後を通じて正常下界か，多くは機能低下を示しており，機能の上で鉱質コルチコイドとは分離していることが明らかとなつた．

食塩の摂取制限は5例について行なわれ，尿中アルドステロン排泄量はこの際3例で増加，2例でやゝ減少，尿中 Na 排泄量は腎障害高度の1例を除きすべて急速に減少し，K排泄量の減少を伴なつていた．血清 Na は著変なく，Kは増加の傾向，血圧は1例のみ低下の傾向を示したが他の例では変化がなかつた．

塩化カリ10gを5例に投与してみたが，尿中アルドステロンは4例で著明に増加し，他の1例では増加が著明でなく，また血圧に対しては影響が少なかつた．

SC-9420 1日 300mg投与は Na の1日摂取量を 170 mEq の一定食のもとに行なつたが，尿中アルドステロンは3例で著明に増加したが，2例では殆ど変化しなかつた．この際尿中K排泄量はやゝ減少し，血清Kは上

昇の傾向を示したが，Na については何ら一定の効果はみられなかつた．1例をあげると，Na 摂取の制限（あるいは hydrochlorothiazide 投与）中に SC-9420を投与したところ，尿中K排泄量の減少は一層著明となり，Na 排泄量は増加し，血圧も低下した．そこでさらに塩化カリ10gを負荷するとこれらの変化は一層著しかつた．本患者で腺腫摘出後に SC-9420を投与しても何らの影響がみられなかつた．また血圧の低下と低 Na 症状が出現した際にNa投与を増加すると，低Na 症状は好転したにもかかわらず血圧の上昇はみられなかつた．したがつて，本症においてアルドステロン分泌の自律性が存在するか否かについては明確な結論を下すことはできなかつた．SC-9420 の抗アルドステロン作用は通常の Na 摂取状態で，K代謝についてのみ変動が認められたことは，本症における電解質異常が Na 貯留よりもK喪失の傾向が強いとするとの説に符合していた．本症の主要症状である高血圧についても，SC-9420は通常の Na 摂取状態では血圧と Na に対する影響は少なく，食塩制限とか，hydrochlorothiazide を併用してはじめて血圧も低下し，Na 排泄量も増加するのを認めた．したがつて SC-9420 の降圧作用を単純な Na 排泄促進作用のみに帰することはできないと考える．

また原発性アルドステロン症では通常Kクリアランスは増加している．そしてKクリアランスが著しく増加していない場合でも，チオ硫酸ソーダを負荷した状態で測定すると著明に増加した．これは遠位尿細管において $Na^+$•$K^+$ 交換が過剰のアルドステロンによつて刺激されることに基づくと推測とした．さらに本症の1例でSC-9420投与中に測定したKクリアランスは，チオ硫酸ソーダ負荷によつてあまり増加しなかつた．このことは本症におけるKクリアランスの増大がアルドステロンの作用に由来することを物語つており，K喪失性腎炎との鑑別に役立つ所見である．

total exchangeable sodium and potassium については，腺腫摘出前には sodium (Na*e*) の増加，potassium (K*e*) の減少，そして体液中の濃度についても，細胞内外液において特に低カリウム状態が著しく，また細胞内液 Na 濃度の増大が証明された．さらに腺腫摘出後において，これらの異常は是正されてほゞ正常化されていることが認められた．すなわちアルドステロンによつて調節されている Na とKとは生体細胞内においても相拮抗していることが明らかにされ，Na*e* 及び K*e* の測定が臨床診断上重要な検査と考える．原発性アルドステロン症においては糖質コルチコイドの過剰分泌は認められなかつたけれども，アルドステロン過剰分泌によるK排泄及び Na 貯留の傾向が顕著に認められた．

### 9. 蛋白同化ステロイドに関する実験並びに臨床的研究

東京医科大学内科第三講座
○梅原 千治，輿石 義晴，伊藤 文雄
杉本 民雄，永野 信之，植木 誠也
桜井 瑞彦，髙橋 稔，稲福 全三
宮城 健，田林 忠綱，手塚 正志
松井 仁，和田 茂

私どもは，蛋白同化ステロイドに強い肉芽形成促進作用のあることに注目し，これが内科的応用面として，炎症あるいは血行障害に由来する広範な内科的創傷面の治癒促進剤として利用可能か否かを検討してきた．今回は特にこの点に関する実験的並びに臨床的成績を中心にして述べる．

本ステロイド剤の組織修復効果を検討する目的で，白ネズミの皮下にテルペン油による無菌性膿瘍を作成，四クロロテストステロン（4ClTA）の治癒効果を検討した．その結果，4ClTA 前処置群では，形成される膿瘍は著しく小さく，5日目の平均直径では 2.5㎜の差のあることがわかつた．またその治癒道程も著しく促進される．組織学的に検討すると，注射群では，膿瘍内容の浄化，白血球層の整備，結合織増殖が顕著に観察された．

胃壁に同様な膿瘍を作成すると，4ClTA 注射群では，粘膜面への出血並びに潰瘍形成は著しく阻止され，低率であるが，これに反し，術後の諸臓器間に対照にみられない強い癒着が証明された．これは 4ClTA が結合織増殖を促進することの証左と考えられる．これを組織学的に検討した成績では，やはり膿瘍内物質の浄化が早く，膿瘍辺縁の白血球層は整備され，線維形成は旺盛，被胞化の促進，粘膜，粘膜下筋，固有筋層に対する細胞浸潤の抑制，平滑筋肥大作用等が観察された．この成績は，本ステロイドが機械的外科的損傷のみならず，広く化学的あるいは炎症性損傷の修復にも寄与することを示すと考える．

かゝる効果は臨床的には，胃腸疾患あるいは慢性炎症たとえば肺結核症への本質的治療剤として使用できる可能性を示唆する．

私どもは 136例の諸種消化器疾患に7種の同化ステロイド剤を使用した．その成績は次の如くである．すなわちその自覚症に対しては，胃潰瘍，十二指腸潰瘍，胃下

垂症のいずれの群でも77〜82%に著効がみられ，他覚的所見の上でも，ほゞ同様に67〜82%に著効をみとめた．体重増加は胃潰瘍73.8%，十二指腸潰瘍72.5%，胃下垂症76.3%に証明された．Ｘ線像所見での胃潰瘍ニッシェは15例中13例86.7%に完全な消失をみとめ，内8例53%は4〜6週で消失をみている．これは従来の薬剤による20〜30%に比して著しく高率である．十二指腸潰瘍では19例中12例63.2%に1カ月以内のＸ線像の改善をみとめ，アトニーを伴なう胃下垂症は22例中14例64%に蠕動運動の明らかな改善が証明された．

その1例を示すと，54才男子で2年来の経過を持つ症例で，その胃体部小弯側に26×11㎜の巨大ニッシェをみたものであるが，ちようど1カ月間の経口的同化ステロイドの投与で完全な消失をみた．かゝる巨大ニッシェの早期消失は他の6例にも観察されている．

胃カメラ所見で追究し得た成績でも，同様早期に潰瘍像の消失が証明された．また，胃下垂症中強いアトニーをみた例も，ポリソグラムの上で明らかな蠕動運動の好転が実証されている．

次に自覚症の軽快速度では，いずれの消化管疾患でも，ほゞ2〜3週で残存率は30%に低下する．しかし，体重増加曲線は，胃潰瘍は3週以後に増加の傾向を認め，十二指腸潰瘍では4週以内の増加は軽微であつた．これに反し胃下垂症では1〜2週ですでに増加の傾向をみた．自覚症及び体重増加の上から，その治療効果出現の時期は胃潰瘍及び十二指腸潰瘍ではほゞ4週，胃下垂症は2週と考えられる．治療前後の胃液酸度は，いずれの疾患でも治療後上昇の傾向があり，この点から潰瘍治療時には，制酸剤の併用を必要とする．家兎のＲＥＳ機能はコンゴー赤係数の上でも，鶏血球消失時間の上でも，4ClTA によつて促進された．組織修復効果とＲＥＳ機能亢進効果を臨床的に応用し，肺結核16例の治療を試みたが，短期間の使用ではあるが，自覚症は40〜50%に軽快をみとめ，さらに中に著しいＸ線像の改善をみたものもある．この点は特に興味深い．

また，蛋白欠乏食による家兎の実験的低蛋白血症では，その血清蛋白並びに Hb 量は同化ステロイドによく反応して，早期に改善される傾向を示した．ヒトの低蛋白血症に応用した成績でも，かなりの効果をみとめている．

諸種の疾患に応用した成績では，ネフローゼ症候群，尿毒症，肝疾患，血液疾患，悪性腫瘍及び病後改善の目的でも30〜50%の有効率をみとめた．

同化ステロイド使用中の副作用は，223例中34例15.3%に証明され，女は男より多い，その内訳では，全身倦怠，痤瘡，浮腫，胸やけ等がやゝ高率であるが，浮腫以外は治療の継続に支障を来たすことはなかつた．同化ステロイド投与中，血清 Na はやゝ上昇の，Kはやゝ低下の傾向を，尿中 17-KS はやゝ低下し，またＢＳＰは多少上昇の傾向が平均値の上で観察された．しかし，特に治療上支障になるほどの重篤な変化は証明できなかつた．

## 10. 糖質コルチコイド療法の副作用予防に関する研究

大阪大学堂野前内科　　堂野前維摩郷
○熊谷　朗，矢野　三郎，武内　望
刀禰　健治，西野　和彦，植田　彪
高橋　章，浅沼　克次，山本　昌弘

糖質コルチコイド療法時の副作用は，大別して代謝面での障害と，副腎皮質代謝能低下すなわち iatrogenic adrenal insufficiency とに分かち得る．このうち代謝面での副作用の防止に関しては，作用面で糖質コルチコイド（ＧＣ）と拮抗すると考えられる蛋白同化ステロイド（ＡＳ）との併用が理論的に有意義であると思われるので，種々ＡＳ剤の併用につきその効果を検討した．

臨床的にＧＣ大量投与に際して認められる N,P, Ca の負の平衡は種々ＡＳの治療量で正にもたらされた．次に糖質代謝に関しては，ＧＣは肝グリコーゲンを，またＡＳは筋グリコーゲンの蓄積を来たすという報告があるが，私どもはラットを用い cortisone 2.5㎎投与群，19ＮＡＰＰ (Durabolin) 1㎎投与群，さらに両者併用群につき9日間投与後の肝グリコーゲン量を Anthrone method で測定した．その結果は cort. 群では著増，19ＮＡＰＰ群でも増加，併用群では中間値を示し，いずれも肝グリコーゲン蓄積傾向を示した．

次に脂質代謝に関してはＧＣ大量投与は血清コレステロール値を上昇せしめるに反し，ＡＳはこれを低下する作用ありとの報告がある．この問題をさらに詳細に検討するためラットを用い，cort. 2.5㎎単独，ＨＭＤ（Anadrol）1㎎単独，さらに両者併用の3群につき，1週間投与後それぞれの肝ホモジネートを用い，1-$C^{14}$ acetate よりコレステロールへ incorporation される $C^{14}$ を in vitro で検した．その結果 cort. 投与群では対照群に比し著増するが，ＨＭＤ群では有意の増加を示さず，併用群では正常対照群と同様である．すなわちＡＳ併用により cort. のコ合成亢進を抑制し得ると考えられる結果を得た．

次に Na, K, 水代謝への影響を副腎摘出ラットを用

い，cort. HMD ならびに併用群につき検討した結果HMDは Na, K, 水排泄に対しいずれも無影響であつた．cort. は Na 蓄積傾向を有するが triamcinolone, paramethasone は Na, 水排泄傾向が強く，後者はより強力である．かゝる点を考慮すればＧＣ投与により浮腫を生じた場合，また浮腫性疾患患者にはNa, 水排泄効果を有するＧＣに変更さるべきである．

次にＧＣの抗炎作用に対してＡＳが如何なる影響があるかを，ラットを用い Cotton-Pellet 法にて cort. の抗肉芽形成作用に対するＡＳの影響を検した結果，19ＮＡＰＰ，ＨＭＤともにその併用において cort. の抗肉芽形成効果を抑制せず，むしろ多少増強する傾向を認めることができた．

第2の研究目標であるＧＣ投与に伴なう副腎機能の低下の問題である．臨床的に尿中 17-OHCS, 17-KS, ACTH-Z test 並びに私どもの考案になる feed back test等を綜合すると，ＧＣ投与後には副腎皮質機能低下のみならず，間脳下垂体機能低下も認められるので，この点につきラットを使用して詳細に検討した．まず cort. 投与群と19ＮＡＰＰ，ＨＭＤ，ＡＣＴＨまたはＡＣＴＨ＋パントテン酸（Pa）併用群に分かち投与9日後の副腎重量，組織像並びに ACTH effect による corticosterone 産生能等を検した結果，ＡＳ併用群では cort. の副腎重量減少に対する防止作用が認められなかつたが，ACTH effect は正常に保たれていた．またＡＣＴＨ併用群では副腎重量，ACTH effect ともに正常に保たれ，ＡＣＴＨ，Pa 併用群は最もすぐれた効果を示した．さらに投与中止24時間後の下垂体ＡＣＴＨ量を測定した結果，その値はＨＭＤ，19ＮＡＰＰ，ＡＣＴＨ併用群ではいずれも cort. 群より大であるのはもちろん，無処置の対照群よりも高値を示したことは注目に値する．この事実を前述の副腎重量とを対比してＡＣＴＨ含量増加の機序につき考案すると，ＡＳ併用群は cort. 投与による下垂体のＡＣＴＨ合成抑制作用に拮抗する他に，下垂体よりＡＣＴＨの release を抑制する結果，下垂体ＡＣＴＨ含量が増加するものと考えられる．なお各群投与の投与中止後1週間の下垂体副腎系の機能の動きを経時的に前述の方法で観察した結果，cort. 群では最も回復がおそく rebound が大であること，ＡＣＴＨ併用群も中止後一時的に下垂体低下状態を来たすこと，ＡＳ併用群はこれら変動が比較的少ないことが判明した．

以上の結果を総括するとＧＣの代謝作用に伴なう副作用の予防の面からも，iatrogenic adrenal insufficiency の予防の面からもＧＣ使用中のＡＳの併用は有意義であり，さらに副腎重量回復の目的ではＧＣ投与中止前後これにＡＣＴＨやパントテン酸を併用することが望ましい方法であると考えられる．

**追加　副腎皮質ホルモン療法における投与時刻に関する問題**

東北大学鳥飼内科　三浦　清，熊谷　栄雄

副腎皮質ホルモン剤（以下ホと略す）投与時刻と副腎皮質機能抑制度および臨床効果との関連について検討した．1）ホは朝投与した方が夕刻投与した場合より，副腎皮質機能抑制度は小である．一方，好酸球数減少効果はほぼ等しいか，朝投与した方が幾分大きい．2）ホは1回投与した方が分割投与するより好酸球減少効果が大きく，また効力の大きい場合ほど効果の持続が長い．すなわち，ホは朝に多く投与する方が臨床上妥当と考えられる．

**△11．蛋白同化ホルモンの臨床　殊に腎疾患への使用と内分泌平衡**

京都府立医科大学吉田内科
吉田　秀雄，佐藤　東達，横尾　定美
松山　慎一，福井　巌，弥重　正之
石井　正次，竹下　吉樹，右橋　俊雄
奥村賢太郎，寺下　幸雄，正木　清孝
大塚　昭男，磯矢　良，赤松　康江
正木美智子，野田　信顕，富川　哲夫
吉岡　英夫

テストステロンには男性ホルモン作用の他に蛋白同化作用があり，テストステロンと似た構造をもち蛋白同化作用はあるが男性ホルモン作用の少ないものを蛋白同化ホルモンと称し，主としてやせ症の治療に用いられている．Durabolin (NAPP), Apeton (Stanolone), Dianabol ($\Delta'$17NT), Anadrol (HMD), Macrobin (4ClTA), Nilevar (19ENT)等が主なもので，この中には19norもあれば，そうでないものもある．

我々は本剤の蛋白同化作用が，腎疾患における蛋白排出の抑制として働くことを期待して，ネフローゼ，腎炎に使用し若干の効果を得たが，さらにかかるステロイドホルモンの連用が，体内ホルモン平衡に如何なる影響を与えるかに関し検討した．

A．腎疾患への臨床成績：①尿蛋白；ＮＡＰＰを

使用した19例の nephronephritis において蛋白排出抑制を見れば，著効（卄）5例，有効（＋）3例，無効（－）7例，効果判定の困難なもの（±）4例で，かなり有効であつた．HMDを使用した11例の腎疾患においては（卄）1例，（－）1例，（±）9例であつた．Δ'17NTを使用した5例の nephronephritis（卄）1例，（＋）3例，（－）1例で非常に有効であつた．Apeton を使用した4例の nephronephritis では（＋）1例，（－）1例，（±）2例であつた．すなわちΔ'17NT 及びNAPP等は腎の蛋白排出にかなりの効果を有することがわかる．② 尿沈渣中赤血球の消長； NAPP16例中（＋）5例，（－）1例，（±）3例であつた．HMD 10例中（＋）4例，（－）3例，（±）3例であつた．Δ'17NT 5例中（－）2例，（±）3例であつた．Apeton 4例中（＋）2例，（±）2例であつた．すなわち沈渣中における赤血球の改善より見れば，（＋）11例，（－）13例，（±）11例であつた．③ 尿沈渣中円柱の消長； NAPPを使用した6例中，（＋）3例，（－）1例，（±）2例であつた．HMDを使用した3例中（＋）2例，（－）1例，Dianabol または Apeton を使用した各2例は（＋）であつた．すなわち尿沈渣中の円柱から見ると，（＋）9例，（－）2例（±）2例でかなりの改善というべきである．④ 尿沈渣中腎上皮の消長； NAPP12例中（＋）7例，（－）1例，（±）3例，HMD5例中（＋）3例，（－）1例，（±）1例，Δ'17NT または Apeton を使用した各2例は全て有効であつた．すなわち腎上皮より見れば21例中，（＋）14例，（－）3例，（±）4例でかなりの改善である．⑤ 血清電解質及び腎機能の推移； Na, K, Ca, Cl は不変または増加の傾向を認めた．rest-N, urea-N, kreatinin はおおむね不変である．⑥ 次に有効であつた患者は腎疾患のうち如何なる種類のものであつたかを検したが，PSPの正常者（75%），Rest-N 正常者（100%），urea-N の正常者（92%），kreatinin-N 正常者（100%），稀釈濃縮試験正常者（71%）が多く，これらに異常のあつたものには効果が少ないようである．⑦ 副作用として一時的糖尿の出現3例，月経不順は女子の約半数に見られた．

B．他内分泌腺への影響： ① PBI及びBMRは減少の傾向を示し，甲状腺機能を低下させるようである．② アドレナリンは不変，ノルアドレナリン，VMAは減少の傾向を示し，17-OHCS は増加後回復するなどから，副腎の作用を抑制する如く働くようである．③ 血清無機燐は減少して後回復する．血糖，乳酸，焦性ブドウ酸は増加の傾向を示し，アミノ酸は早く処理される傾向を示した．

△12．腎尿細管の微細構造と機能（第2報）特に **mitochondria** 系粒子の構造と機能

新潟大学第二内科
木下　康民，葛西喜寿雄，笹川　力
富樫　昭次，山田　彰夫，横山　芳郎
高橋　実，藤﨑　茂，平澤　由平
香曽我部謙志，渡部　義一，福地　勝郎
三上　朝芳，大澤　源吾，高橋　剛一
木戸　千元，鈴木　省吾，森田　俊
小島　健一，伊東　義一，一之瀬正彦
宮川　隆，門馬　勇次

近年電顕的手段により腎の微細構造が明確化されるとともにその機能状態との関連が注目されている．しかし両者とも複雑で単に実質細胞の観察のみでは，これを明らかにし得ないようである．特に近時，慢性腎疾患では病理組織像と機能には著明な解離があるとする説もあつて，腎機能の評価には nephron，間質，血管の質的な変化の他にその立体的な相互関係を重要な因子とみなさねばならない．しかし一方急性障害時には一般に機能的適応現象はなお出現せず，実質細胞損傷が機能状態決定の主役を演ずるものと考えられる．したがつてかゝるさいの実質細胞の変化と機能の観察は有意義のものと思う．ところで実質細胞の微細構造上の変化は代謝活動と関連した要因が多く全体としては把握しにくいので，私たちはまず構成単位として形態的特徴が明確で，構造変化の追求に便，かつ細胞代謝に主要な役割をもつmitochondria（Mt）系粒子を対象として，その動態の観察を試みた．

方法： 体重 100g前後の雄ラットを用い，5種の実験的急性腎障害を惹起せしめた．①昇汞中毒（0.2%昇汞0.15ml を皮下注射，24時間後観察）．②硝酸ウラン中毒（0.1%硝酸ウラン 0.2ml を皮下注射，24時間後観察）．③卵白注射（50%鶏卵白5ml 腹腔注入，24時間後観察）．④ aminonucleoside(AN)障害（AN 1.5mgを1日1回宛9回皮下注射，10日目に観察）．⑤阻血腎（腎動脈完全結紮，6時間後観察）．他に⑥正常ラットを対照とした．2～3匹を1実験群とし，各群とも3～7実験群から成る．12時間絶食後断頭，摘腎，電顕像観察と次の酵素定量を行なつた．Mt の機能として malic dehydrogenase（MD），succinic dehydrogenase（SD），ATPase を，またlysosome の機能は acid phosphatase（APase），cathepsin(CT）の定量をそれぞれ free（F），total（T），soluble（S）activity として，glass homogenizer 30秒処理腎 homogenate（in 0.25M sucrose）

について測定した．定量法はMD：0.02M tris buffer (pH9.4), 0.03M nicotinamide, 0.0004M cyanide, 0.001 M EDTA, 0.0002 M DPN, 0.05M L-malate, 0.25 M sucrose, 0.1% homogenate．全量4 ml, 340mμ で吸光度変化測定．SD：0.05M phosphate buffer (pH 7.4), $10^{-4}$M cytochrome C, $2\times10^{-4}$M $CaCl_2$, $2\times10^{-4}$M $AlCl_3$, 0.06 M Na-succinate, 0.25 M sucrose, 1% homogenate．全量2 ml．Warburg 装置で30℃, 15分間での $Qo_2$ 測定．ATPase：0.005 M tris buffer (pH 8.5), 0.002M ATP, 0.0005M KCl, $2\times10^{-4}$ $MgCl_2$, 0.25 M sucrose, 1%homogenate．全量4 ml, 37℃10分反応後8%TCAで止め Fiske-Subbarow 法で無機燐測定．APase：0.1 M acetate buffer (pH0.5), 0.1M β-glycerophosphate (pH 5.0), 0.25M sucrose, 1% homogenate．全量4 ml, 37℃10分反応後8%TCAで止め無機燐定量．CT：0.1% casein (in 0.05M $Na_2HPO_4$), 0.05M phosphate buffer (pH 7.4), 0.25M sucrose, 2% homogenate．全量4 ml, 37℃10分反応後0.3M TCAを加え Folin-Ciocalteau 法で tyrosine 定量．なお各酵素ともSは1,200,000 g×min. の遠沈上清を用い，TはSDでは蒸留水で，他は37℃30分 ageing により活性化して測定した．

結果：電顕像では⑤群で最も変化強く Mt は高度の破壊におちいり，二重膜の断裂消失，crista の凝集や配列の乱れ，Mt 内部構造の不明瞭化や空胞形成，Mt の小型化がみられ，次いで①，②群に類似の変化がかなり強くみられた．③，④群の像は比較的似ており，小円型の内部構造の一様な電子密度の高い粒子群が増加し，また cristaの凝集偏在型やcrista の構造不分明で空胞を伴なつた円型のものも多く，正常型もみられた．酵素活性は平均値で示すと⑥群はMD：T 859.5 optical density change×$10^3$/10mg tissue, 5分, E/T 比0.77, S/T 比3.01．SD：T70.8 $O_2$uptake/20mg tissue, 15分．E/T 0.68．ATP ase：T 546.0 γ Pi/100mg tissue, 10分, F/T 0.65, S/T 0.15．APase：T 184.8 γ Pi/100mg, 10分, F/T 0.79, S/T 0.41．CT：T19.0γ tyrosine/100mg, 10分, F/T 0.97, S/T 0.38であつた．①群はMD：T 604.4, F/T 0.89, S/T 2.00．SD：T42.0, F/T 0.72．ATP ase：T 493.2, F/T 0.80, S/T 0.14．APase：T 257.2, F/T 0.36, S/T 0.25．CT：T18.4, F/T 0.88, S/T 0.43．②群はMD：T 854.4, F/T 0.72, S/T 2.47．SD：T 43.7, F/T 0.93．ATP ase：T 412.7, F/T 1.10, S/T 0.46．APase：T 288.2, F/T 0.33, S/T 0.22．CT：T23.0, F/T 0.86, S/T0.37．③群はMD：T 658.0, F/T 0.88, S/T 3.16．SD：T64.3, F/T 0.87．ATP ase：T 576.0, F/T 0.86, S/T 0.17．APase：T 198.3, F/T 0.76, S/T 0.29．CT：T 22.2, F/T 1.09, S/T 0.59．④群はMD：T 700.0, F/T 0.81, S/T 2.91．SD：T64.4, F/T 0.70．ATP ase：T 562.7, F/T 0.95, S/T1.26．APase：T 72.3, F/T 0.63, S/T 0.01．CT：T30.4, F/T 1.11, S/T 1.09．⑤群はMD：T 607.0, F/T 0.76, S/T 2.89．SD：T25.9, F/T 0.56．ATP ase：T 311.9, F/T 0.75, S/T 0.13．APase：T 72.6, F/T 0.41, S/T 0.45．CT：T11.7, F/T 1.00, S/T 0.77であつた．

考案：Green, Schneider, Duve 等の in vitro の研究によれば，Mt や Ly は intact な状態では諸酵素反応は小であり，人為的活性化（破壊）で大になり，かつ内部酵素の溶出によりFが増すという．かゝる opening phenomenon が傷害臓器に認められるならば，一般にF及びSは増加し，細胞膜透過性に変化があればT及びSの減少が期待でき，傷害の一種の尺度として利用し得る．私たちの成績ではTの減少はおおむね電顕像の傷害の様相と平行し，また部分的には F/T も傷害と平行の傾向を示した．しかし全般に期待されたよりF値が高くその評価は困難であつた．これは一方には homogenation にさいし結合織系の多い腎での避けられない問題かも知れぬが，他方これら粒子の stabilization については更に一考を要するものと思われる．

## 13．腎疾患に関する研究（第3報）腎盂腎炎に関する研究

東京慈恵会医科大学上田内科
○上田　泰，宮原　正，半田　輝夫
長谷川　勢，加藤　昭，高須　照夫
酒井　紀，松本　文夫，田所　博之
那須　元信，足立　信一，斉藤　司
中村　昇，斉藤　寿郎，斉藤　篤

腎盂腎炎の発生率は，欧米では糸球体腎炎を凌駕し，腎疾患中最もありふれた，かつ多い疾患である．しかるにわが国では本症の実態は今日なお不明である．この原因には本症についての関心の少ない点，診断の困難な点，その他が挙げられる．以下われわれが今日までに得た成績を報告する．

〔I〕本症患者選出法に関する検討

本症は特徴ある臨床症状を呈さないことが少なくない

ので，診断の確定には種々の困難がある．わが国での本症の発生率の不明な点もこゝにある．われわれが検討した選出方法中，比較的よいと思われたものは次の如くである．

① 尿の分析： ⓐ尿中原因菌の培養； 尿中細菌の培養には定量培養法，特に稀釈法及び直接エーゼ法を採用した．本症の尿中細菌の実態の認知は診断，予後の判定，治療の可否決定に最も重要であるが，この定量培養法の成績は極めて優秀であつた． 急性腎盂腎炎では菌数が 100,000/ml のものが$^{2}/_{3}$，慢性腎盂腎炎では全例が 100,000/ml であつた． 尿中の細菌数の消長を日差で検討するに，本症患者では他疾患々者に比べ日差が少なく，特に慢性型では常時多量の排菌がある．ⓑ尿蛋白及び尿沈渣； 本症の尿蛋白は急性8例中陰性1例，軽度陽性6例，強陽性1例，慢性5例中軽度陽性2例，中等度陽性2例，強陽性1例であるが，これらと臨床症状，尿中細菌数とは一致を示さない．尿沈渣では明らかに Glitter 細胞を認めたものは急性，慢性ともおのおの2例にすぎない．白血球円柱及び白血球塊は急性，慢性ともその2／3に認められた．これら沈渣陽性所見と臨床症状，尿中細菌数との間に明らかな関連は認められない．以上尿蛋白並びに沈渣所見からのみでは本症の診断はできず，単に補助診断程度の価値を認めるにすぎない．

② 腎機能検査： 本症に特徴的な腎機能障害像は認められない．しかし慢性になると機能障害は強くなり，末期には高度の障害所見を認める．ＧＦＲは急性では$^{2}/_{3}$が80cc/min 以上，$^{1}/_{3}$が40～80cc/min，慢性では$^{1}/_{3}$が40cc/min 以下で著しい低下を認めた． ＲＰＦは急性の$^{2}/_{3}$が 400cc/min以上，$^{1}/_{3}$が200～400cc/min，慢性では 200cc/min 以下が2例，200～400cc/minが2例，1例が 400cc/min以上であつた．Fishberg 濃縮試験では慢性の2例にかなりの低値を認めた．その他の腎機能検査成績もこれら所見と大差はなかつた．腎機能障害高度の症例は尿中排菌数も常時多く，臨床症状も伴なつていた． しかし腎機能障害軽度のものは尿中細菌の証明，腎生検所見以外本症を正確に診断することは殆ど不可能である．

③ 血圧の亢進： 慢性の2例において著しい血圧の亢進を認め，著しい腎機能障害，眼底所見の悪化（K-W III-IV）を伴ない，いわゆる悪性高血圧の像を示していた．

④ 腎生検： 本症の確定診断に最も有意なものであり，本症と糸球体腎炎，本態性高血圧症などとの鑑別には欠くべからざる手段である．また生検材料よりの細菌培養は有意義であり，われわれは4例に成功した．

⑤ 螢光染色法による腎組織内細菌の証明： われわれは感染臓器内細菌の証明法として，螢光染色法の特にすぐれていることを発表したが，腎組織についても同様のことがいゝ得る．本症の腎生検，剖検材料30例についての検索では28例（93.3%）に細菌を検出した．細菌検出部位は間質が85.7%で最も多く，尿細管周囲78.5%でこれにつぎ，以下尿管管内，血管周囲，糸球体周辺，糸球体内の順になる．本法は生検材料よりの本症の診断にも極めて有意義である．

〔Ⅱ〕腎盂腎炎の発生頻度

わが国における発生状況は明らかでない．今回は糸球体腎炎， 尿路感染症との関連を検討した． 糸球体腎炎122例中本症と判定したもの13例(10.6%)， 尿路感染症53例中では12例(22.6%)である．また腎生検により診断した糸球体腎炎中急性腎炎46例中に7例（15%），亜急性腎炎16例中1例（ 6.2%），慢性腎炎30例中5例（16%）に本症を認めた．これらの合計では全糸球体腎炎の14%に本症か，または本症の合併がある．さらに糸球体腎炎症例 115例中腎生検，剖検により糸球体腎炎ではなく腎盂腎炎と診断したものが 3.4%に認められた．これらを欧米の統計に比較するとその発生率はかなり劣つているが，しかしわが国にもある程度の本症が存在し，また糸球体腎炎との混同のあることが明らかとなつた．これらのなかには重症例の混在を認めるので，今後本症発生の究明は全国的に重要な問題と考える．

### 14．びまん性糸球体腎炎の臨床病理学的研究（続報）死亡例の検討

福島県立医科大学楠内科
○楠　信男，柵木　智男，高木善三郎
猪狩　咲子，山形　陽，末永　守
高橋　一彦，柿本　サチ，土屋　孝
鈴木　邦夫，三浦　英一，山下　毅
玉木　重，新井　重章，石井　進
野内　文雄，小林とし子，井上　達也
本宿　尚，井口　勝男，過足　幸子

びまん性糸球体腎炎において如何なる例が如何なる病態，病期，経過をもつて死亡するかについての知見を得るために演者等の教室の死亡例について臨床的，病理組織学的検討を加えた．

観察の材料の主たるものは昭和30年12月から昭和36年

3月末までに入院し，腎穿刺もしくは剖検によつて確診された本症患者 139例のうち昭和36年5月末日までに死亡の確認された9例の患者である．これに，対照として腎盂腎炎性萎縮腎死亡例1，原発性萎縮腎死亡例2，及び病理学教室保存の急性糸球体腎炎死亡例3を加えた．

糸球体腎炎入院例を把握された時の腎病変によつて分ければ急性期37例，亜急性期30例，慢性期72例で，このうち死の転帰をとつたものはそれぞれ0，5，4例であつた．死亡は初発から 5.5カ月ないし2年1カ月の間に起こつており，年令的には20才台が中心となり比較的若年者が多い．これらのうち腎炎の既往症のあるものは2例，ないものは7例であつた．これらの主たる死因はすべて尿毒症であつた．扁桃炎その他の感染等の侵襲によつて急性増悪を来たしたもの 6，急性にではないが悪化の原因となつたと思われるもの 2，心不全を伴なうもの 1であつた． 全体の経過からいえば Volhard の亜急性腎炎にあたるものがかなり多い．

死亡例の腎病変はそれが把握された時既に高度なるものが大部分であるが，その後の急性増悪が決定的であつたものもある．糸球体残存率が10%以下の例の予後は極めて不良であり，曲尿細管残存率（スケッチによつて推定）も同様である．入院治療によつて高血圧，著明な蛋白尿の改善のないもの，腎機能著しく不良のものの予後も当然ながら貧弱であつた．

総括：　腎組織像の観察によつて確診されたびまん性糸球体腎炎入院例 139例のうち，9例が長期観察において現在までに死亡した．初発から死亡まで約半年ないし約2年であり，急性期における死亡は経験しなかつた．② 死亡例の腎病変は針生検時すでに高度なるものが大部分であつたが，大部分の例においてその後の急性増悪が死の転帰を招いた．③ 糸球体残存率10%以下の例の予後は極めて貧弱であり，曲尿細管残存率についても同様である．④びまん性糸球体腎炎の悪化は感染その他の侵襲によりいわゆる急性増悪としてシューブ的に招来されることが多く，その結果が腎機能の限界点を割るとき死の転帰をとるものと思われる．

**総　会**　午前9時40分

**シンポジウム　膠原病の臨床**〔要旨第50巻第8号掲載〕

**司　会**　東京大学教授　大島　良雄

**I．膠原病諸疾患の臨床病理**
**—殊に血管炎の立場から—**
東京大学冲中内科　柴田　整一

**II．膠原病　特に全身性エリテマトーデスを中心とした血清学的研究**
東京大学上田内科　小宮　正文

**III-a．敗血症（亜急性細菌性心内膜炎）の側からみた膠原病**
慶応大学講師　勝　　正孝

**III-b．成人にみられたリウマチ熱**
東邦大学講師　本間　光夫

**IV．慢性関節リウマチの病態，特に血液，血管，結合織について**
九州大学教授　矢野　良一

**V．膠原病におけるリウマチの位置**
東京大学教授　大島　良雄

（正午休憩）

午後1時開会

**座　長**　名古屋大学教授　青山　進午

**15．ビールス性肝炎に関する研究（続報）肝炎後遺症の検討**

岡山大学第一内科
○小坂　淳夫，長島　秀夫，島田　宜浩
山吹　隆寛，岩原　正雄，山本　　繁
木原　　彊，網岡　　忠，小林　敏成
国富　昭夫，田辺　　功，河野　　宏
樋口　祥光

流行性肝炎並びに血清肝炎が遷延した経過をたどり，治癒困難であることはすでに報告したが，今回はその実態を明らかにするとともに，その後遺症の本態及び発生機序を明らかにしようと試みた．

研究対策・方法：　前回に引続き岡山県下の流行の実態を明らかにするとともに，教室入院肝炎患者のうち，昭和33年9月以降の276例（輸血後の肝炎51例を含む）につき，それ以前の症例233例を対照とし，主として後遺症の立場より検討を加えた．すなわち全例に腹腔鏡検査，肝生検を行ない，組織の一部は再構築法により瘢痕化の形成と血管の新生ないし走行異常を検討し，また電子顕微鏡観察により，肝細胞，肝細胞間隙，Disse 腔等を中心とする所見を観察し，さらに一部では肝静脈カテーテル法による肝静脈圧測定，肝循環の動態に関する検討，脾内圧測定等を行ない，後遺症としての本態究明につとめた．

成績・考案：　岡山県下の流行性肝炎の流行は1953年を最大の山として次第に減少，遷延化しているが，1959年来再び増加，第二の流行の山を示し，一方慢性肝炎は

逐年増加の傾向を示している．1958年9月以降取扱つたビールス性肝炎 276例を検討すると，それ以前の症例に比し，異常経過例を多数にみとめた．すなわち急性肝炎と診定したが，精査の結果は慢性肝炎で，その再発例であつたもの13例，合併症たる胆嚢症で発病し，精査により急性ないし慢性肝炎であつた症例13例（急性肝炎1例，慢性肝炎12例），軽症不定症状の経過中たまたま馬鈴薯肝（3例），肝炎後肝硬変（36例）への移行を認めた症例，あるいは比較的短期間内（3年2カ月ないし6年）での重感染例15例等複雑な病像の出現が注目された．

次に慢性肝炎 150例につき腹腔鏡検査を行ない，肉眼的に4型に分類した．すなわち第1型は白色肝であるが，肝腫が著明でない型，第2型は肝腫大が明らかな型，第3型は肝腫，肝表面毛細血管怒張を認める型，第4型は肝腫と肉眼的瘢痕を認める型である．これらの分類と同時に採取した肝生検標本の組織学的分類とは必ずしも一定の関係は認めえなかつたが，上述の腹腔鏡所見の分類で，第3，第4型は最も特異的で，いずれも閉塞性肝静脈圧の上昇，肝内短絡血流陽性，有効肝血流量の減少等を認め，その程度は第3型より第4型が強いが，脾腫は第3型に認め，第4型には認めない．

これら肝血流の異常を来たす要因として，Glisson 鞘の円形細胞浸潤，膠原線維の増殖，境界板の消失等進行性慢性炎症あるいはその瘢痕化，肝の広範囲な瘢痕形成とその際に生ずる血管異常，さらには肝内線維化等が挙げられる．そのさい瘢痕部位を中心として再構築法による血管の走行を追究すると，瘢痕化による血管の集合と短絡路の新生がみられる．また電子顕微鏡により肝小葉内線維化の形成状態を追究すると，壊死肝細胞に接し，格子状線維より新生が現われ，それらは肝細胞間にも，Disse 腔にも出現するのが認められた．すなわちこの線維化は肝細胞壊死と関連して格子状線維より出現するもので，血管との直接関係は明らかでなかつた．

次に慢性肝炎例の有効肝血流量の減少と血中ケト酸値，なかんずくピルビン酸値の上昇との関係を追究してみると，ほぼ逆相関を認める．特に一般肝機能検査が陰性化し，自覚症のみを残すいわゆる肝炎後症候群の例にその関係はより明瞭であつた．

またいわゆる肝炎後症候群例の肝細胞を電子顕微鏡学的に検討してみると，細胞質基質，小胞体の変性は必ずしも常に著明でないが，糸粒体の変性のみ明瞭に残存しているのが注目された．このさい血中ピルビン酸値とこれらの変性程度との関係をみると，糸粒体のそれのみ相関性を示した．演者らはすでにいわゆる肝炎後症候群においてしばしば血中ピルビン酸値の上昇をみとめ，そのさいの自覚症の多くはこの値の上昇と関係のあることを明らかにしたが，今回さらにこれらの成因には有効肝血流量の減少，肝細胞の変性の未治癒，特に糸粒体のそれにあることを明確にしたことゝなり，これによつても肝炎後症候群は単に精神々経症であるとの Sherlock らの説は首肯し難いものがある．

結論： 流行性肝炎の流行の遷延化に伴なう後遺症の実態を岡山県を中心とする流行について明らかにするとともに，その発生機序並びに病態生理を明確にした．

### 16．血清肝炎に関する研究

東京大学伝染病研究所内科
○北本　治，今野亀之介，高山　久郎
清水　純孝，鳴戸　弘

今回われわれはビールス疾患に関する研究の一端として，血清肝炎の発生率，黄疸発現率，起始状況，起始時の諸検査成績などをできる限り正確に把握する目的で本研究を行なつた．

従来血清肝炎の研究は，発生したのちに検索したものが殆どすべてであつたので，われわれは，予め輸血予定の患者を把握し，輸血前から輸血後にかけて追究する方法を採つた．また未だビールス学的のきめ手のない疾患であるので，輸血後に起こつた急性肝障害を指すこととした．

被検者は総数約 200名で，このうち輸血前のＧＰＴ，ＧＯＴが異常でないもの 166名を集計の対象とした．なお，ＰＺＡ服用者は含まれていない．行なつた肝機能検査はＧＰＴ，ＧＯＴ，ＩＩ，ＣＣＦ，ＴＦ，ＺＴ，ＢＳＰ，等で，輸血前から輸血後にかけて2週間毎に施行した．ＧＰＴ，ＧＯＴは Karmen法の Henry 変法で，正常上昇はＧＰＴ，ＧＯＴともに35単位とした．

本研究の被検査者は，国立東京療養所，国立療養所清瀬病院，結核予防会附属療養所，関東逓信病院のご協力を仰いだ．

ＧＰＴ，ＧＯＴの上昇は常に黄疸に先行し，肝生検によつて確定した無黄疸型血清肝炎でも，ＧＰＴ，ＧＯＴの動きは近似していた．われわれは，ＧＰＴを指標とし，最高値が75単位以上で，2週以上つゞけて50単位以上を示したもので，先述の通り輸血前は異常のなかつたものを集計した．

輸血後3カ月以上観察しえた症例のGPT最高値の分布をみると，高値の山と，低値の山があり，低値の山は非発病群である．

血清肝炎発生率は，施設により50～70%の間を示し平均61%であつた（輸血後2カ月以上の観察でGPTの上昇をみたものである）．

輸血量と発生率の関係では，500ccと1000ccとの間に段があり，1000cc以上において高率であつた．施設別にみると平均輸血量の大きい所ほど発生率が高かつた．発病者中の黄疸型の頻度はGPT上昇後6週以上観察しえた症例で，15.6%であつたが，各施設ごとに変動が大であつた．黄疸発現とGPT上昇との関係は，GPTが300単位をこえたものでは黄疸発現27%，300単位以下のものでは3%であつた．また臨床的にも発黄者においては悪心とか，感冒症状が多かつた．GPT上昇（35単位以上）から黄疸発現（II10以上）までの期間は，大部分が6週以内，10週のものもあつたが一定の傾向は認めがたい．輸血からGPT上昇までの期間は全輸血が3日以内に終了したものについて集計し，4～6週のものがピークを示した．血清膠原質反応中CCF及びTFをみるに，CCFの方が陽性率が高いが，全期間を通じて正常値を示すものが相当に多かつた．GPT陰性でCCF陽性のものもあつたがごく少数であつた．BSPは約10例にのみ行なわれ，GPTとは比較的よく一致したが，症例は少なく結論は保留する．

生検例では肝細胞の腫大，Ballooning，Mallory body出現，細胞浸潤等を認めたが，なお症例を増して，GPT上昇をこれらの組織所見で裏づけてゆく必要がある．

以上われわれは血清肝炎の発生率，黄疸発現率，起始状況等をできるだけ正確に把握するため，166名の患者について，輸血前から検査を行ない，輸血後にかけて2週間毎に検査を反復した．ビールス学的のきめ手のない疾患であるためGPTの異常上昇を指標としてみると，発生率は50～70%平均61%であつた．対象が結核患者が主であつたこと，結核の外科的療法をうけて輸血されたものが主であつたが，発生率は相当高率である．発生率は1000cc以上の輸血をうけたものに高率であつた．黄疸発現率はGPT上昇後6週以上観察したものにおいて15.6%であつた．

追加　自衛隊中央病院内科　上野　幸久

血清肝炎に無黄疸例の多いこと，その検出にBSP，トランスアミナーゼの定期的測定が有用であることはすでに我々が発表した．また軽度の肝機能異常があつても，必ずしも肝組織に変化を認めないものもある．血清肝炎の診断，発生率を正確に求めるには，機能検査のみでは不充分であり，肝生検が必要である．

質問　北海道血液銀行　大林　静男

たゞ今の外科的輸血の成績から考えれば，内科的に長期に続けられる輸血においては，血清肝炎をビールス性と考える時には反応を示す症例は大多数となると思われるので，御経験を伺いたい．また頻回輸血例における肝炎の発生はさらに検討が加えられることを期待したい．

答　東大伝研内科　北本　治

1）今回は血清肝炎を輸血前から追究して発生率を出した点，すなわち比較的正確な発生率という点を強調したい．生検の重要性はもちろんいうまでもないことでわれわもそれを行なつている．しかし，患者に対する負担等を考慮し，GPTの鋭敏度等を考慮し，GPTはかなり利用性の大きいものであると思う．

2）輸血後の血清肝炎が案外高率であることは，上述のとおりである．今言われた100%ということはないであろうが，これを予防するため今後の研究が必要である．現在はビールス学方面から4方法が一応考えられている，β-propyl-lacton, sulfur-mustard, 紫外線照射，60℃10時間法等による血液の処理である．いずれも未だ確定的とはいえないが，60℃ 10時間法は現に試みられつゝある．

### 17．肝炎の免疫生物学的研究（続報）

大阪市立大学石井内科
○石井　潔，山本　祐夫，辻野　一秋
小野　茂男，羽生　文武，岡田　通夫

私どもは肝炎の臨床経過に免疫反応が密接に関与することを，一連の研究により検討して来た．今回は，感作動物の肝組織にみられる形質細胞性反応を伴なう特異な間質性肝炎像と，生検による慢性肝炎患者の組織像との関連性を実験的に検索した．さらに抗原，抗体反応の結果，活性化される plasmin が実験的ビールス性肝炎に及ぼす影響について実験を行なつた．

方法・成績：Freund の adjuvant 加肝乳剤で感作すると，感作初期では類洞内皮の著しい増生，肥大像がみられ，肝細胞の変性，特に核の著明な膨化，有糸分裂像が認められる．感作の進むにつれ形質細胞性反応を伴なう間質性肝炎像が出現する．この間質性肝炎像が抗原，抗体反応に基づくものか否かを明確にするため，次の如

き実験を行なつた．

すなわち，ウサギ肝にてアヒルを感作して得た抗肝アヒル血清を，健康ウサギの腸間膜静脈より注入した．抗肝血清注入10日後には，グリソン鞘周囲の壊死傾向と細胞浸潤がみられ，肝細胞には軽度の変性が認められた．強拡大でみると，浸潤細胞は形質細胞を含む単核細胞並びに単核様細胞である．この所見は，Freundのadjuvant加肝乳剤で感作した動物における細胞浸潤と本質的に同一である．そこで感作動物に，さらに抗肝血清を附加した場合には，これらの炎症所見は一層顕著になるものと考えられる．Freund の Adjuvant 加肝乳剤感作ウサギに抗肝アヒル血清を腸間膜静脈より注入すれば，5ないし10日後には中心静脈の拡大並びに小葉周辺部から中心帯に及ぶ壊死巣が認められ，門脈の硝子様血栓もみられる．PAS染色によつても，肝実質の障害が明瞭にうかゞえる．やがて時日の経過と共に肝細胞の障害は修復されて来るが，グリソン鞘及び小葉周辺の細胞浸潤は次第に著明になり，しかもかなり長期間炎症反応が持続される．抗肝血清注入後15日目以後のものでは，小葉周辺に高度の細胞浸潤がみられる．この細胞浸潤を強拡大でみると，形質細胞を含む単核様細胞から成り，また時には巨細胞の出現もみられる．

ハンス・ポッパーは，慢性肝炎におけるグリソン鞘及び小葉間の形質細胞を含む単核様細胞浸潤の出現は，障害肝細胞より放出されたムコポリサッカライドと抗体が結びついた抗原抗体重合物の刺激作用によるとの見解を述べている．

私どもの本実験においても，抗原抗体反応による肝細胞障害に引き続いて，形質細胞を含む特異的な炎症性反応が長く間質に留まり，慢性肝炎患者組織像と極めて類似した所見を呈するのは注目すべきである．

蛋白溶解酵素 plasmin は抗原抗体反応にさいし活性化され，さらにヒスタミンを初め種々の催炎症物質を遊離することが認められている．肝炎の免疫学的所見より，当然 plasmin は肝に何らかの影響を及ぼすものと考えられる．そこで，エクトロメリアビールス肝炎に対する plasmin の影響について検討した．

エクトロメリア$10^{-7}$稀釈液 0.1ccを，マウス腹腔内に単独注射した24時間後の対照群では，小壊死巣に円形細胞浸潤がみられる．マウス腹腔内に plasmin を単独注射した対照群では，血管系の循環障害が主な所見で，血漿鬱滞，血栓形成がみられる．活性 plasmin とエクトロメリアを同時に投与した群の24時間後には，血漿鬱滞の他に高度の肝細胞変性，壊死がみられ，対照群に比較して肝は高度の障害を示している．

以上の実験成績より，私どもは抗原抗体反応は肝に形質細胞を含む特徴ある間質性肝炎を惹起せしめることを確めた．さらにこの炎症反応は，肝炎の慢性化と密接な関係を有するものと考えられる．この特異な炎症像は，肝炎の慢性化に免疫反応の関与を示す形態学的示標ともいえよう．又抗原抗体反応により活性化される plasmin は肝組織に催炎症物質として作用し，肝炎の病態を悪化せしめる一因子と考えられる．

**18. 肝静脈カテーテル法に関する研究（第V報）肝静脈カテーテル法による糖，蛋白，アミノ酸代謝（1）**

三重県立大学第一内科
○高﨑　浩，服部　讓，竹沢　英郎
世古口　啓，玉田　秀男，倉田　昇
嶋地　秀昭，金丸　正泰，村田　佐門
尾﨑　正信，永井　一，積木　誠和
田中　惇，北村　尚臣，大西　正一
坂倉　武彦，荒木　定蔵，関内　淳
駒田　道子，斉木　和生，角田　均
長谷川栄一

私たちはさきに肝静脈カテーテル法を用いて測定した肝静脈 Wedge 圧が門脈圧をよく反映することを確認し，次いで空腹時のイヌについて，門脈血，股動脈血の血糖値の差が，肝静脈血と肝静脈 Wedge 血の血糖値に密接な関係を有し，肝静脈血とWedge血の血糖値を比較し，動脈血，血糖値を測定すれば，開腹によらずとも，門脈血血糖値をより明確に推定し得ることを見出し，また肝静脈血，Wedge 血とのA/G 比を比較することにより，門脈血の蛋白組成を窺知し得ることを昨年の本学会に報告した．

そこで今回は，門脈内に種々の量の糖質を種々の速度で負荷して門脈血，肝静脈 Wedge 血，肝静脈血及び股動脈血の血糖値の変動を調べ，負荷時でもWedge血血糖値が空腹時と同様に門脈血血糖値を窺知する手段となり得るや否やを検討し，さらに各血のアミノ酸組成を比較検討したのでその結果を報告する．

方法：　前回の報告と同様，門脈血，肝静脈 Wedge 血，肝静脈血，股動脈血を採取し，空腹時の各血の値を対照とし，次に腸間膜静脈の末梢部より5％の糖液を，イヌの体重 pro kg 1gあるいは 0.2gになるように量を規定して毎分 100ml の割に急速注入した群と，pro kg 1gになるように量を規定した5％の糖液を毎分3ml の

割で緩徐に注入した群とに分け，それぞれの門脈血，Wedge 血，肝静脈血，股動脈血を経時的に採取して，ブドウ糖，焦性ブドウ酸，乳酸を測定した．またアミノ酸は空腹時のイヌにつき，以上の各血より血清を分離し，メタノール-アセトンで除蛋白しエーテルで脱脂した後ピリヂン酢酸系緩衝液で 5,000Volt 30mAの条件で高圧濾紙泳動法を用い，ニンヒドリンで発色せしめて各スポットを観察した．

成績・考案： pro kg 1gあるいは 0.2gの糖を急速に腸間膜静脈に負荷した時は，対照すなわち空腹時の場合，動脈の血糖値と門脈の血糖値が殆ど等しく，Wedge 血血糖値が肝静脈の血糖値よりも門脈血血糖値により近似の値をとり，pro kg 1gの急速負荷直後においては，門脈血血糖値の上昇に伴ない，一般に各血においても上昇がみられるが，Wedge 血での上昇はやゝ少ない．30分後では門脈血が下降をたどるのに Wedge 血と股動脈血は上昇を示し，肝静脈血では下降を示し，さらに60分後では，Wedge血，股動脈血が下降を示したが，肝静脈血が上昇を示していた．pro kg 0.2g急速注入直後は，pro kg 1gの大量注入時と同様，門脈血血値の上昇に伴ない，その他の各血においても一般に上昇するのがみられたが，Wedge 血値の上昇度はむしろ少ない．また負荷30分後では門脈血値の下降するにつれて，一般にその他の各血値も下降するが肝静脈血値の下降度は比較的少なく，60分後でも同様な推移を示して，Wedge 血値と門脈血値との間の関係は pro kg 1g注入時とは異なつていた．すなわち一般に肝静脈血値の推移は門脈血値の消長とはおおむね逆の関係をとるが，Wedge 血では一般に肝静脈血値の推移とはさらに逆の関係にあり，肝静脈血値の消長よりむしろ門脈血値の消長に近い．しかし大量負荷の場合，負荷後30分では動脈血糖値が高値を示して Wedge 血値も高く，少量負荷後30分では動脈血値は低く Wedge 血値も低いから，Wedge 血値の消長には一部動脈血値の影響をうけるものと考えられる．肝静脈血値と門脈血値，Wedge 血値と門脈血値の相関関係は一般に肝静脈血に比し Wedge 血が，門脈血によりよく相関していることがみられた．焦性ブ酸と乳酸は一般に一定の関係は認め難かつた．次に pro kg 1gの糖を門脈内に緩速注入した場合の各血の推移は，血糖値では pro kg 1gを急速負荷した場合とほぼ同様の推移がみられたが，一般に各血血糖値間の差は少なく門脈血糖値が常に高値を示していた．焦性ブ酸，乳酸では各血間に一定の傾向はみられなかつた．肝細胞の糖質調節に影響を与える直接刺激は肝への流入血すなわち肝動脈血と門脈血の血糖値の変化と考えられているが，私たちの実験の示す結果では，肝細胞の糖質調節に影響する刺激は門脈血よりもむしろ動脈血の方がより大きな役割を演じているのではないかと考えられる．

次に空腹時に採血した各血のアミノ酸を高圧濾紙電気泳動法により分離したところ，酸性，中性，塩基性の各分画にそれぞれニンヒドリン陽性分画を得たが，各血の間には著明な変動は認められなかつた．

総括： 糖を門脈内に負荷して，各血の血糖値の推移を経時的に比較検討した結果，① 空腹時同様 Wedge 血値は門脈血値の指標となり得るものと思われる．② 負荷後動脈血糖値が変動を示すと，Wedge 血値はそれにつれて変動を示す．③ したがつてより適確に門脈血値を推測するには肝静脈血値，Wedge血値，動脈血値を測定して比較することが必要である．④ 肝細胞糖質処理の調節機構には，門脈血糖値の変動より，むしろ動脈血糖値の変動の方がより鋭敏に作用するようである．⑤ 糖負荷によつても，焦性ブ酸，乳酸の値には一定の関係は認められない．⑥ 空腹時に採取したアミノ酸組成には著明な差は認められない．

なお本実験は健常動物を使用して行なわれたものであるが，私たちはさらに肝障害を起こさせた動物につき，各血の関係を追究したいと思う．

### △19．肝脂質代謝に関する研究

関西医科大学前田内科
前田　東作，鮫島　美子，木村　俊子
佐々木登士恵，野村　照子，塩崎　安子
高橋冨貴子，山田　貞子，合田　貞子

私どもは，$CCl_4$，エチオニン，コレステロールによつて惹起された実験的脂肝の肝並びに血清脂質分画の相異を観察し，$CCl_4$，コレステロール脂肝（コ脂肝）にチオクト酸（TA），チオクト酸アミド（TAM），1-〔(4-diethylaminoethoxy) phenyl〕-1-(p-tolyl)-2-(p-chlorophenyl) ethanol（TPE），オロット酸（OA），パンガミック酸（PA）を投与して，その抗脂肝作用を検討，さらに肝並びに胆道疾患々者血清の脂質分析を試みた．

方法： $CCl_4$，エチオニン脂肝実験にはラット，コレステロール脂肝実験には家兎を使用した．肝並びに血清脂質抽出は Folch 法，総コレステロール(TC) Zucker-

mann 法変法，エステルコレステロール(EC)Bloor法変法，脂質リンGomori法変法，総脂肪酸（ＴＦＡ）Stern & Shapiro 法，リン脂質分画（ＰＦ）Hack 法変法によつて測定し，これより総リン脂質（ＴＰ）中性脂肪（ＮＦ），総脂質(ＴＦ)を計算により算出した．

成績：①実験的脂肝の肝並びに血清脂質分析；$CCl_4$,脂肝群の肝脂質は，ＴＣ，ＥＣ，ＴＦＡ，ＮＦ，ＴＦの増加，特にＥＣ，ＮＦの増加が著しく，ＰＦではレシチン減少，セファリン，スフィンゴミエリンの増加をみた．エチオニン脂肝（エ脂肝）群ではＴＣ，ＥＣ，ＴＦＡ，ＮＦ，ＴＦの増加がみられたが，$CCl_4$ 脂肝群に比べれば増加率は低い．コ脂肝群の肝脂質はＴＣ，ＥＣ，ＴＦＡ，ＮＦ，ＴＦの著増，特にＴＣ，ＥＣの増加が著しい．ＰＦではレシチンの顕著な減少，セファリン，スフィンゴミエリンの増加がみられた．血清脂質は，ＴＣ，ＥＣ，ＴＦＡ，ＮＦ，ＴＦ，セファリンの増加，レシチンの減少を認めた．これら３群の肝脂質分画を比較するとＴＣ，ＥＣ，ＮＦ，ＴＦともにコ脂肝群に最も著しく増加し，$CCl_4$，エ脂肝群の順で，ＴＰはコ脂肝群にかなりの増加をみたが，その構成リン脂質はセファリン，スフィンゴミエリンの増加であつた．②実験的脂肝に対するＴＡ，ＴＡＭ，ＴＰＥ，ＯＡ，ＰＡの抗脂肝作用について；$CCl_4$,脂肝にＴＡ，ＴＰＥを投与した場合の肝脂質分画の変動はＴＣ，ＥＣ，ＴＦＡ，ＴＦともにＴＡ投与群がＴＰＥ投与群に比し減少率が高いが，ＰＦのうちレシチンの増加はＴＰＥ投与群に顕著であつた．コ脂肝群にＴＡＭ，ＯＡ，ＴＰＥ，ＰＡを投与した場合の肝脂質分画は，ＴＣ，ＥＣはＯＡ投与群が最もよく減少し，ＰＡ，ＴＰＥ，ＴＡＭ投与群の順で，ＴＦＡはＴＰＥ，ＰＡ，ＯＡ，ＴＡＭ投与群，ＮＦはＴＰＥ，ＯＡ，ＴＡＭ，ＰＡ投与群，ＴＦはＴＰＥが最もよく，ＰＡ，ＯＡ，ＴＡＭ投与群の順に減少した．ＰＦのレシチンの増加はＴＰＥ，ＰＡ，ＴＡＭ，ＯＡ投与群の順でセファリンはＴＰＥ，ＰＡ投与群にかなりの減少をみた．コ脂肝群の血清脂質分画ではＴＣ，ＥＣはＴＰＥ投与群が最もよく減少し，ついでＯＡ，ＴＡＭ，ＰＡ投与群の順に，ＴＦＡ及びＮＦはＯＡ，ＴＰＥ投与群，ＴＦはＴＰＥ投与群が最もよく，ＯＡ，ＴＡＭ，ＰＡ投与群の順に減少した．レシチンの増加は TAM，OA，TPE，PA 投与群の順であつた．以上の成績からみれば，$CCl_4$脂肝にたいしてはＴＡ投与群がＴＰＥ投与群よりすぐれた抗脂肝作用をしめし，コ脂肝にたいしてはＴＰＥ投与群が他の３群よりすぐれた効果を招来した．また，血清脂質分析においてもほぼ同様の結果をえた．③肝並びに胆道疾患々者血清の脂質分析；急性肝炎，慢性肝炎，肝腫瘍，胆管-胆嚢炎，胆石症について血清脂質分析を行なつた．ＴＣは肝炎にかなり増加，胆管-胆嚢疾患に著明に増加，ＴＰは急性肝炎にやや上昇，ＮＦは慢性肝炎，胆管-胆嚢疾患に上昇し，ＴＦは肝炎，胆管-胆嚢疾患に増加をみた．ＰＦではレシチンが胆管-胆嚢疾患に低下し，セファリンが肝炎症例に増加した．

結論：私どもは $CCl_4$，エチオニン，コレステロール脂肝の肝並びに血清脂質分析を試み，コ脂肝群に各脂質分画の著増を，$CCl_4$，エ脂肝群の順にＴＣ，ＮＦ，ＴＦの増加を認めた．つぎに，$CCl_4$ コ脂肝群にＴＡ，ＴＡＭ，ＴＰＥ，ＯＡ，ＰＡを投与し，その抗脂肝作用を各脂質分画の面より検討した．さらに，肝並びに胆道疾患の血清脂質分析について言及した．

## 20．肝の排泄作用における肝網内系の役割（第Ｉ報）

山口県立医科大学第一内科
水田　信夫○奥田　邦雄，中村　克衛
吉松　多熊，内田　道生，志熊　信敬

肝の排泄能と肝網内系の関係を調べる目的で以下の実験を行なつた．ブタの胃粘膜から精製した内因子（悪性貧血患者に15γの $B_{12}$ と一緒に投与すると 1～2㎎で 1 U.S.P. 単位の活性を有する Lederle 研究所の製品ＷＥＳ＃ 727）を $^{60}Co$ 標識 $B_{12}$ と試験管内で，内因子の $B_{12}$ 結合能が $B_{12}$ 量よりやゝ多い割合に混和，内因子と $B_{12}$の複合体（$IF\text{-}B_{12}$）を作り，シロネズミに静注し，$^{60}Co$ の分布を調べると，投与量の95％以上が注射後数分以内で肝に摂取される．この $IF\text{-}B_{12}$ は非透析性であり，ブタ蛋白はシロネズミに対し異種蛋白である．従来の多くの報告から，静注異種蛋白抗原は網内系に摂取されることが知られており，この場合，肝星細胞の作用により肝の Disse 腔に $IF\text{-}B_{12}$ が瞬間的に捕捉されるものと推定せられる．同じ量の $^{60}Co\text{-}B_{12}$ を単独静注すると，肝摂取率は負荷量の約10％に過ぎない．腎による摂取率は肝の摂取率と逆で，$IF\text{-}B_{12}$ の形で静注した場合，その直後腎による摂取は全く起こさない．また肝動脈と門脈を結紮して $IF\text{-}B_{12}$ を静注しても腎，脾には摂取されない．すなわち $IF\text{-}B_{12}$ は肝以外の網内系に親和性が弱いわけで興味深い．$^{60}Co\text{-}B_{12}$ 単独静注の場合は著明な腎摂取が見られる．

シロネズミに胆汁瘻を設置して胆汁中に排泄される放射能を測定すると，$IF\text{-}B_{12}$ として $^{60}Co\text{-}B_{12}$ を静注した

場合（内因子1mg＋$^{60}$Co-$B_{12}$ 500m$\gamma$），その排泄は注射後直ちに始まり，1時間以内に最高濃度に達し，1時間で負荷量の2.5%が胆汁中に排泄される．$^{60}$Co-$B_{12}$単独の場合の排泄量は遙かに少なく，注射後3～4時間で最高濃度に達し，その時間内の排泄量は負荷量の約0.15%に過ぎない．IF-$B_{12}$負荷の場合，肝に摂取された$^{60}$Co-$B_{12}$はその後徐々に減少し，逆に腎摂取が増えて来るが，$^{60}$Co-$B_{12}$単独の場合は肝摂取が時間の経過とともに漸次増加する．すなわちIF-$B_{12}$として与えた場合，この複合体は恐らく星細胞を主とするDisse腔に捕捉され，漸次$B_{12}$の一部が内因子より遊離して，肝細胞を含める他の臓器細胞に再分布されると考えられる．$B_{12}$と結合させずに内因子だけを静注しても，IF-$B_{12}$の場合と同じように注射後直ちに胆汁中に内因子が排泄され，その排泄量及び排泄曲線はIF-$B_{12}$の場合とほぼ同じである．なお内因子の排泄は胆汁中の$B_{12}$結合能の増加により容易に測定できる．

尿中排泄$^{60}$Co量を測定すると，IF-$B_{12}$負荷の場合排泄量が初めの24時間で約6%に達し，$^{60}$Co-$B_{12}$単独投与の場合の約2倍であるが，2日以後は逆に$^{60}$Co-$B_{12}$単独負荷群の方が尿中排泄が多い．前者の場合，初期の排泄が多いことは胆汁中排泄を反映しているものであろう．

ウサギを用いて同一の実験を行なつたが，その結果は全く同じで，IF-$B_{12}$として注射すると胆汁中に注射後直ちに排泄が起こり，注射後45分～60分の間で排泄が最高に達する．またそのような$^{60}$Coは非透析性で，$B_{12}$は内因子と結合したまゝ胆汁中に排泄されることが明らかである．$^{60}$Co-$B_{12}$単独注射の場合は3時間後に最高濃度に達する．

以上の成績を案ずるに，IF-$B_{12}$が静注後殆ど瞬間的に全部肝に捕捉される所見は，恐らく肝細胞表面のmicro-villiと星細胞表面及びtrabeculaeによつて形成されるDisse腔の表面に内因子及びIF-$B_{12}$が捕捉されることを意味し，そして殆ど同時にその一部が毛細胆管に移行し始めるのであろう．IF-$B_{12}$が肝実質細胞に取込まれた後肝細胞を横断して毛細胆管に排泄される機序は，時間的にも考え難く，$^{60}$Co-$B_{12}$単独負荷の場合の胆汁中への移行に3時間を要する成績から考えても，その可能性は極めて少ない．したがってDisse腔より胆管へそのような短時間内に内因子またはIF-$B_{12}$が移行する経路は，肝細胞間に電子顕微鏡的に証明される細い間隙しか考えられない(Ashworth及びSandersによればその幅は100Å)．換言すると，Disse腔に捕捉され，また一部pinocy-tosisで星細胞に取込まれた異種蛋白である内因子またはその$B_{12}$複合体のある部分は，未知の機序によりこの細隙を通り，毛細胆管中に排泄されると断定せざるを得ない．すなわち肝の胆汁内物質排泄作用には肝細胞それ自体を通過せずして，星細胞が形成するDisse腔から直接肝細胞間隙を通つて胆汁中に特定の高分子の物質を，化学的に変化させずに排泄する機序が含まれていると考えられる．分子量の小さい$^{60}$Co-$B_{12}$は直ちに排泄されないことから考え，この肝細胞間隙は単純な濾過作用よりも物質によつては積極的な排泄機序に関係するように想像せられる．これらの機序の臨床的意義についても追求中である．

### 21．肝の病態生理に関する臨床的研究（第1報）肝炎の病態

千葉大学第一内科
○三輪　清三，村越　康一，上野　高次
小藤田和郎，伊藤　進，大藤　正雄
鹿島　洋，町井　彰，高沢　五郎
瀬田　勝雄，前田　昌利，有馬　道雄
曽　祖　訓，井沢　明人，谷川　久一
小林みち子，谷嶋　俊雄，荒木　英爾
秋葉　藤一

われわれは肝の病態生理解明の一環として，胆路系疾患時の肝障害の様相究明のために，これらの病態時の血液生化学的所見相互の関係並びに肝生検組織像及び電顕像との関係を検討し，数次に亘り考察を加えて来たが，引続き，われわれは臨床的並びに組織学的に流行性肝炎，又は，血清肝炎と診断された症例における血液生化学的所見のもつ臨床的意義の究明を試みている．今回は主に濾紙電気泳動による血清蛋白像の変動を中心に，これらとその他の血液生化学的所見相互の関係，並びにそれらと肝生検組織像及び電顕所見との関連性について若干の考察を試みた．

これら肝炎患者の血清蛋白分画では，各病型を通じて，百分率，絶対値共にAlb減少，$\gamma$-Glの増加が比較的多くみられ，殊に慢性肝炎例では，この傾向が著しかつたが，急性，亜急性，血清肝炎，特に胆細管炎性肝炎例では，$\alpha_1$, $\alpha_2$, $\beta$-Glの増加している例が比較的多くみられていた．これら血清蛋白各分画個々の変動と病期並びに病型との関係を示すと，$\alpha_1$, $\alpha_2$, $\beta$-Glの増加は主に病初において比較的多くみられ，これに反し，$\gamma$-Glの

増加はむしろ治癒の遷延する場合に多くみられていた．従来，これら血清蛋白像の変化は，諸家により Alb及び γ-Glの変化を基準として分類されているが，われわれは従来の分類基準である Alb, γ-Gl の変化により五つの基本型に分類し，それらのおのおのを $\alpha_1$, $\alpha_2$, β-Gl の変化に基づいて，更に三つの群，すなわち，$\alpha_1$, $\alpha_2$, β-Gl の増加を示すものを (a)群，$\alpha_1$, $\alpha_2$-Gl の増加するものを (b)群，$\alpha_1$, $\alpha_2$, β-Gl 共に増加を示さないものを (c)群の3グループに分けて考察を加えることの有利さを主張して来た．その後検索例数も増加したので，その後の症例をも加えて再検討すると共に，それら分類型式の肝炎経過，遠隔予後との関係等の問題も併せて以下検討を試みた．まず分類型式と肝炎病型との関係においては，百分率，絶対値共に，急性，亜急性，血清肝炎例では各型式の蛋白像の変化がみられていたが，IIa, IIb, IVa, IVb が比較的多くみられ，慢性肝炎例では，IIIc が多く，胆細管炎性肝炎例では，IIa, IVa, IVb が比較的多くみられていた．これら分類型式と複合蛋白分画との関係においては，IIa, IIb, IVa, IVb では，$\alpha_1$, $\alpha_2$位の糖蛋白が増加の傾向を示すものが多いが，I, IIc, III, IVc, V ではかゝる傾向はみられず，又，IIa IVa ではリポ蛋白，燐脂質蛋白 β, β/α が共に増加の傾向を示すものが多くみられていた．かゝる血清蛋白像の変化を示す際の肝障害の様相を更に詳細に検討するために，これら各型式と各種肝機能検査所見との関係においては，血清ビ，ＢＳＰ，ＧＯＴでは各型式間に一定の傾向を認めていなかつたが，血清アルカリフォスファターゼ（以下フォスファターゼと略す），ムコ蛋白，血清銅では，IIa, IIb, IVa, IVb共に増加の傾向を示すものが多く，I, IIc, III, Vc はこのような傾向はみられていなかつた．この際，III においてはII, IV においてみられたような特徴がみられていなかつたが，これは同時に存在する肝実質障害の程度が強く，そのための変化によりかゝる傾向が乱されているのではないかと思われる．以上の成績から胆細管炎性肝炎例において比較的多くみられた $\alpha_1$, $\alpha_2$, β-Gl の増加が，急性，亜急性肝炎，血清肝炎例においても，殊に病初において比較的多くみられ，しかもこれらがフォスファターゼ，ムコ蛋白，血清銅等と密接な関連を以て変動していることが理解される．

先にわれわれは急性肝炎例において肝機能正常化を遅らせる諸因子を，肝機能検査のうちで最も鋭敏とされているＢＳＰを指標として種々検討を試み，既に肝臓研究会において報告したが，急性肝炎症例の平均治癒日数は61.0日で，フォスファターゼ値とＢＳＰ正常化との関係は，フォスファターゼ陽性例は，その陰性例に比してＢＳＰ正常化が遅れ，60日前後で正常化する例が少ない．そこでわれわれは同様に上述の如き分類型式の肝炎経過，すなわち，肝機能正常化との関係をＢＳＰを指標として検討した．IIc IVc では一般に正常化例が多く，IIa, IIb, III, IVa では60日以上経ても正常化しない例が多くみられていた．又，これら分類型式と遠隔成績との関係においても，IIa, IIIa, IIIb では異常例が比較的多くみられていた．これらの成績からも亦血清蛋白像の変化とフォスファターゼとの関連を或る程度窺い知ることができる．胆細管炎性肝炎の電顕像では，毛細胆管の拡張，microvilli の消失及び細胞間隙の離開を認めており，急性肝炎においても原形質管内小器官の変性，microvilli の消失の他に細胞間隙の離開する所見を認めることができるが，かゝる事実は急性，亜急性，血清肝炎における上述の如き血液生化学的変動が，胆細管炎性肝炎時のそれと全く同様であることに対して興味ある所見といえよう．しかもかゝる肝炎病態時の肝障害の様相が，それら急性肝炎症例の経過のみならず，遠隔，予後等にもある程度の関連をもつことは，胆細管炎性肝炎に著効を示すといわれるＡＣＴＨ，副腎皮質ホルモンをこのような肝炎症例にも使用すれば著効をおさめ，その経過の遷延化を防止し，遠隔成績並びに予後を佳良ならしめる可能性を示唆するように思われる．

**22．肝障害時におけるフェリチンの血中出現とその機序に関する実験的ならびに臨床的研究**

北海道大学高杉内科

高杉　年雄，白石　忠雄，杉目　嘉男
○宮崎　保，黒川　融，柴田　祐次
山口　豊治

肝傷害時の血清鉄（S.I.）上昇並びにフェリチン（Ft）の血中出現機序を究明，その診断的意義を明らかにするため本実験を行なつた．

実験材料と方法：家兎を用い，急性傷害には四塩化炭素（$CCl_4$）0.01～0.4ml/mg 1回皮下注射，又 $^{59}Fe$ 10μc/kg 静注群と，これに2日目 $CCl_4$ 0.1ml/kg 皮下注射群とを比較，慢性傷害には微量頻回皮下注射，コレステロール（Ch.）脂肪肝には1日 100mg/kg経口投与，又正常家兎の肝，脾，腎，心筋それぞれのホモジネート上清並びに家兎肝 Ft 溶液静注，臨床的には急性肝炎43,

慢性肝炎10，肝硬変症28，肝癌15，胆道疾患28，その他5，計 129例につき，S.I. 及び銅（S. Cu.）（Landers & Zak 法），不飽和鉄結合能（U.I.B.C.）（Peters 法），血清全鉄（T.I.）（服部法），組織 Ft （米山・紺野法），血中 Ft（抗家兎肝 Ft 山羊血清及び抗人肝 Ft 家兎血清による沈降反応重層法），$^{59}$Fe 放射能（井戸型シンチレーション計数管）を検した．

成績：〔動物実験〕 急性肝傷害では S.I. は $CCl_4$ 0.02ml/kgで10%，0.05～0.1では50%，0.2～0.4では90%増加，血中 Ft は $CCl_4$ 増量と共にその抗原価は上昇，S.I. 値の最高時期にそれぞれ最高抗原価を示した．この際肝 Ft の減少は S.I. 並びに血中 Ft と鏡像を呈した．肝組織像では$CCl_4$の増量と共に中心性壊死が強く現れたが，変化の認められぬ時期に既に鉄並びに Ft の上昇が明らかであつた点は注目に価する．$^{59}$Fe 静注前処置群では，速かに下降しつゝあつた血清中 $^{59}$Fe は $CCl_4$ 注射後3日目，S.I. 並びに血中 Ft の上昇と共に増加，その際沈降反応混合法沈降物中の放射能も明らかに増加した．慢性傷害では S.I.，S. Cu に著変なく Ftの出現も見られず，Ch 脂肪肝では肝 Ft は漸次減少したが，S.I. 上昇も Ft の出現もなかつた． 臓器ホモジネート上清静注では，肝のそれにおいてのみ S.I. は10分後最高で10%増，10時間前後で旧に復し，血中 Ft も同様10分後最高，3時間目以後は陰性となつた．

〔臨床実験〕急性肝炎43例中 S.I. 高値は37例，正常範囲5例，U.I. B.C. は検査43例中増加～正常範囲のもの27例で，U.I. B.C. の低下は血清肝炎と考えられるものに著明であつた．慢性肝炎では U.I.B.C. は低値を示し，S.I. も著増を示すものはなかつたが，その7例中増悪時の2例においては，S.I. は著増，血中 Ft 陽性，肝硬変症では S.I. は正常値かこれに近いもの，U.I.B.C. は正常範囲かこれ以下のものが多かつたが，その14例中増悪時の3例は血清鉄の上昇と共に Ft の血中出現が見られた．肝癌では S.I. の増加，Ft の出現は共になかつた．胆道疾患では S.I.，U.I.B.C. は正常範囲～低下しているものが多いが，その21例中胆細管炎性肝炎を併発したと考えられる3例に血清鉄上昇に一致して Ft が出現した．その他細網肉腫症，急性白血病のそれぞれ1例に血中 Ft が陽性で，S.I. はそれぞれ 289，215 γ/dlであつた．

Ftの血中出現を伴なつた急性肝炎の経過： 黄疸発生2日後既に S.I. は著増，T.I. はこれを凌駕，U.I.B.C. の低下は見られない．この際血中 Ft も抗原価32と高値を示し，以後いずれも平行して減少するが，血中 Ft は T.I. が減少して S.I. 量に一致する9日目には4と減じ，以後は証明し得なかつた．しかしS.I. の高値は24日目迄明らかであつた．U.I.B.C. は血中 Ftの減少と軌を一にして急激に減じた．

肝硬変症増悪例の経過： S.I. の上昇と共に Ft の出現を見，T.I. が減じて S.I. 値に近づくと共に消失したが，この上昇下降に一致して，U.I.B.C. にも一過性の減少が明らかに認められた．なお Ft の血中出現時，その抗原価と S.I. 値には関連の見出されないものも僅かながら存在した．

以上から肝傷害時に現れる血清鉄増加には，傷害肝細胞に由来するフェリチンが主体をなしており，その出現は傷害が急激かつ広範である程著明である．又肝ホモジネート或は肝フェリチン静注後，フェリチン或は鉄が急速に処理された点，フェリチンの血中出現或は血清鉄の上昇は肝細胞破壊の現存を示すものであり，更にフェリチンが遠心法で主として肝ホモジネート上清部分に見出されかつ組織学的変化に先んじて逸脱する成績をも考え併せると，血清鉄の上昇特に血中フェリチンの証明は急性肝傷害，慢性症の増悪等の早期発見に有利であると考えられる．なお急性肝炎の初期，血清鉄著増，血清全鉄がこれを凌駕している時期に不飽和鉄結合能の減少を示さないものが少なくなかつた点，又血清全鉄が減少に転じて，血清鉄に近づくに従つて不飽和鉄結合能が減少を示した点等はフェリチンの血中出現を推測せしめるものと考えられる．この際不飽和鉄結合能並びに血清銅をあわせて測定すれば，診断上の意義は一層大となるものと考えられる．

## 23．慢性肝障害（肝硬変症）の臨床的研究（第6報）

名古屋市立大学第二内科
○斉藤 宏，菅原 讓，前田甲子郎
和田 昌也，新美 達司，中野小枝子
足立 恒一，小栗 隆，前田 聡
佐藤 正，加納 英行，中井 嘉雄
加藤 作郎

昨年の本学会の報告に引続き，慢性肝障害特に肝硬変症を中心とした臨床的研究と実験的研究の成績を述べる．

臨床的研究：(1)肝疾患時のアセチル化能の研究．Bratton，Marshall 法の変法であるEckert法（PABA 0.5g 内服）により測定し，次の式により計算した．

総ＰＡＢＡmg%－遊離ＰＡＢＡmg%＝アセチル化ＰＡＢＡmg%

$$\frac{総PABA－遊離PABA}{総PABA}\times 100\%＝アセチル化率(\%)$$

まず12時間蓄尿法にては健康者13例平均値は93%となる．肝疾患16例につき測定した．その平均値は，肝硬変症８例は91%，急性肝炎５例は89%，慢性肝炎３例は88%，胆道疾患７例中胆石症４例は88.5%，胆嚢炎３例は84%である．その他の疾患にては糖尿病９例は85.3%，腎疾患５例は83.2%，肺結核６例は92.8%となる．肝疾患中，慢性肝炎は特に低値であり，急性肝炎，肝硬変症はこれに次ぐ．肝硬変症では，腹水，肝機能障害とは関連性は少ない．他の疾患については症例を加えて検討する．次にＰＡＢＡ負荷による血中，尿中アセチル化率を時間的に測定した．血中は３時間迄，尿中は４時間迄とし，健康者，肝炎，肝硬変症につきそれぞれ測定し比較検討した．この場合，いずれも血中アセチル化率は尿中アセチル化率と比べ，著明な低下がみられ，特に肝硬変症はその傾向が著しい．本研究により，アセチル化能の概要を知るためには，12時間蓄尿法，時間的変動をみるには，血液は２時間迄，尿は４時間迄測定することが適当である．中間新陳代謝の障害をみるためα-ケト酸の測定と共に併用すれば有意義である．

（2）α-ケト酸の測定成績

血中及び尿中焦性ブドウ酸（Py. A.），α-ケトグルタール酸（α-K.G.A.）を健康者男女各10例，急性肝炎13例，慢性肝炎６例，肝硬変症９例，肝癌５例につき清水氏法により測定した．健康者の平均値は，血中及び尿中のPy. A. は0.96mg/dl，0.94mg/dl，血中及び尿中のα-K.G.A. は0.32mg/dl，1.84mg/dl となる．急性肝炎は黄疸の推移により，黄疸極期，黄疸消退期（黄疸が消退し始めて10日前後）に分けた．又，肝硬変症は病症期により臨床像も差異があるが，昏睡発生群４例と昏睡非発生群５例とに分けた．各種肝疾患はいずれも健康者に比し，血中，尿中 Py.A. 値，α-K.G.A. 値は共に高値を示し，特に昏睡を伴なつた肝硬変症は，血中及び尿中 Py.A. 値，α-K.G.A. 値は共に最高を示した．又，肝硬変症，肝癌のPy.A. は血中より尿中の方が高値を示した．

（3）各種強肝剤負荷による血中及び尿中グルクロン酸及び尿ウロビリノーゲン量の変動

血中及び尿中グルクロン酸（Gl.A.）の定量は，Fishman のCarbazol 法による．健康者７例の血中 Gl.A. は平均 5.3mg/dl，肝硬変症８例は 7.2mg/dl，急性肝炎６例は 6.7mg/dl，慢性肝炎４例は，4.8mg/dl，胆石症，胆嚢炎４例は 5.2mg/dl，尿中 Gl. A. は健康者平均 314mg/dl，肝硬変症 269mg/dl，急性肝炎 504mg/dl，慢性肝炎 265mg/dl，胆石症は 220mg/dlである．尿中，血中Gl.A. について肝硬変症の治療前後について比較すると，治療前より治療後は血中Gl.A. は低下し，尿中Gl.A. は増加する．

尿ウロビリノーゲン（Uro）は Watson 法により測定したが，健康者５例の平均値は 0.42mg/dl，急性肝炎11例は0.86mg/dl，慢性肝炎４例は0.46mg/dl，肝硬変症11例は1.92mg/dl，胆嚢炎３例は1.99mg/dl，胆石症５例は0.34mg/dl，胆道癌その他３例は2.24mg/dlである．強肝剤としてグルクロン酸（Gl.A.）50mg筋注，パントテン酸（Pa.A.）50mg皮注，オロット酸（Or. A.）200mg静注，チオクト酸（Thi. A.）50mg静注し，注射前，注射後，1,2,3時間に血中，尿中，Gl.A.，尿 Uro. を同時に測定し，肝硬変症４例，急性肝炎１例，慢性肝炎２例，胆石，胆嚢炎３例につき検査し，その変動率を検討した．薬剤の種類により，血中，尿中 Gl. A. の変動も異なるが，Gl. A.，Or.A.，Thi. A. は影響を認めるが，Pa.A. は著明な変動は少ない．尿 Uro. は肝疾患において，Gl. A.，Thi. A.，Pa. A. は著明に減少するが，Or. A. は著明な減少を示さない．

（4）血清アルカリ性フォスファターゼの測定成績

Lowry-Bessey法により測定し，健康者は0.52L.B.U.～2.8L.B.U. であり，急性肝炎，肝硬変症及び肝癌でも増加する場合が多く，B.S.P. 値，白血球数，血沈速度とも関連性があり，肝疾患において胆細管の状態（胆汁鬱滞）を知るためにも必要である．なお肝硬変症の定型的重症例につきその経過に従い上記各種検査成績を詳述した．

実験的研究：20%四塩化炭素 0.1cc をマウス腹腔内に注射し，肝傷害を起こさしめた後更に Gl. A. 10mg（0.1cc），Or. A. 4mg（0.1cc），Thi. A. 0.5mg（0.1cc）をそれぞれ１回腹腔内に注射し，注射後，6，12，24，48，72時間後に肝切片を作り，電子顕微鏡にて肝細胞の変性及び再生過程を検討した．肝切片は，$OsO_4$（pH 7.4）にて固定，水洗，脱水，重合包埋した．強肝剤使用の初期には，四塩化炭素傷害と比べ大差は認めない．しかし24時間後の再生像に著明な変化があり，特に72時

間後は対照に比し，糸粒体，小胞体の正常化，グリコーゲン領域の出現，毛細胆管周辺部の Lysosomeの出現等再生像に認むべき所見を得た．

以上の臨床的及び実験的研究の成績より前5回の報告と綜合し，肝硬変症及び肝炎の臨床像の解明に新知見を得た．

24．肝硬変症の研究（第7報）

東北大学中村内科

中村　隆○中村　省三，鵜田　克彦

金子　長次，鈴木　敏巳，阿部　士郎

1．肝硬変症における肝循環検査法として，さきに肝内及び肝外短絡血流測定法を発表したが，今度は門脈・肝動脈血流測定法の改良・実施を行なうことができたので，さきの測定法と併せて肝硬変症の肝循環病態を分析した．

門脈・肝動脈測定法としては1953年上田により発表された方法を，原法では肝静脈曲線上で肝動脈血流に由来する山と，門脈血流による山とを区別する事が困難であるので，二つの点について改良した．すなわち注入部位を肘静脈でなく，更にもう1本の静脈カテーテルを使用して肺動脈から行ない，又 $T_{1824}$ 色素の代りに放射性ヨウ素結合人血清アルブミンを使用した．そうすると注入された物質が肝静脈に至る間に比較的拡散され難く，又肝蛋白と結合しないので，肝静脈曲線上で肝動脈血流による山と門脈血流による山とを区別することができ，この肝静脈放射能曲線と上腕動脈放射能曲線から肝動脈血流と門脈血流の比を算出することができる．

このようにして測定した門脈血流と肝動脈血流の比は正常人では平均72:28であるが，肝硬変症では平均57:43と肝動脈血流の相対的増加がみられる．この門脈・肝動脈血流比と全肝血流量から算出した肝動脈血流は正常では平均 253cc/分/m²，肝硬変症では 平均 267cc/分/m² で殆ど変りない．しかし門脈血流は正常人では平均 640cc/分/m²であるのに対して，肝硬変症では 376cc/分/m² と約半分近くに減少している．

この門脈血流量とさきに発表した肝外短絡率から肝外短絡血流量を概算すると，平均45cc/分/m²と算出され，肝内短絡血流量の成績と比較すると，測定方法の誤差の点を考慮に入れてもかなり低いように思われる．

以上の門脈・肝動脈血流測定の成績と肝内・肝外短絡血流測定の成績から肝硬変症の肝循環量の変化を総括すると，次のようになる．すなわち肝硬変症では肝動脈血流は正常と殆ど変りないが，全門脈血流は正常の約²/₃に減少しており，その門脈血流の14％が更に肝外短絡路に流れ去つてしまうために，肝に入つてくる門脈血流は正常の半分近くに減少している事，肝外短絡路血流は全肝血流の約¹/₃に達する肝内短絡路血流に比べると比較的少ないことがわかる．

2） 肝硬変症の治療にあたつて最も困難とされているのは肝線維化減少の問題であるが，1958年 Islami 等は白鼠の肝硬変症で部分的肝切除を行なうと肝線維化が対照より減少するという興味ある報告をしている．それで次のような実験を行ない，この問題を検討した．

すなわち白鼠に四塩化炭素を連続投与して肝硬変症を作成した後，70％肝切除を行ない，その後2カ月半～3カ月間飼育してから屠殺し，これらの肝切除群にみられる変化を，単に開腹術だけを行なつた対照群と比較した．なお食餌はカゼイン30％の高蛋白食餌を与えた．

組織学的検査では肝切除時にみられた亜小葉性の結節の多くは肝切除後複小葉の結節に変り，結節の数は全体として減少する．そして結合組織帯はその標本中に占める割合が減少するばかりでなく，結合組織帯の幅そのものも減少し，又中心静脈とグリソン鞘との結合がきれている像もみられる．このように肝切除群では肝線維化の改善がみられるが，これは殊に進行した肝硬変症において顕著である． 対照群でも肝線維化の減少がみられるが，結合組織帯の幅は未だ広い所もあり，その改善の程度は肝切除群に比べると比較的軽度である．この事は進行した肝硬変症の場合明らかであるが，軽度肝硬変症では肝切除群と対照群との差は明らかではない．

肝切除群及び対照群の肝細胞の電子顕微鏡的観察では，両群間に殆ど差異を認める事ができない．

肝コラーゲン量は肝硬変症になつて正常の約3倍に増加し，肝切除後3カ月の飼育により正常の約2倍に減少する．そして肝切除群と対照群とを比較すると，軽度ではあるが肝切除群の方がやゝ低値を示す．

ＤＮＡは乾燥重量百分率で示すと，四塩化炭素長期投与によつて増加し，肝切除3カ月後にはほぼ正常値にもどつているが，対照群でも同様の傾向を示すので，肝切除群と対照群との間の差は明らかではない．ＰＮＡも肝切除後減少するが，肝切除群と対照群との間に差はみられない．

これらの白鼠の肝血管の変化を microangiography で検討した結果は，肝硬変症白鼠（切除時）にみられる肝静脈の彎曲は肝切除後曲率半径が増大し，よりゆるやか

なカーブを描くようになる事が認められる．

座長　　　　　広島大学教授　和田　直

25．肝疾患の病態生理および治療に関する研究(続報)肝障害時における肝の酵素学的研究

京都大学内科第一講座

○脇坂　行一，藤田　輝雄，三好　秋馬
市田　文弘，米田　道正，井上　哲夫
山本　俊夫，橋本　昌平，佐々木　博
奥田　芳明，波多野元久，三宅　健夫
山本　泰猛，坂本　克巳，兼松　雄象

肝障害および肝障害の修復ならびに再生機転とその際における肝内酵素の変動との関係を究明するとともに，肝 glucuronyl transferase の病態生理学的意義を解明するために，実験的ならびに臨床的研究を行なつた．まず白鼠に $CCl_4$ を体重 100 g 当り0.05cc注射して実験的肝障害を起こさしめ，肝障害の修復ならびに肝細胞の再生と，糖質代謝に関与する諸酵素，glucose-6-phosphatase (G-6-Pase)，glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH)，phosphohexose isomerase (PHI)，aldolase (ALD)，phosphoribose isomerase (PRI) の変動との関係を観察した．G-6-Pase, ALD, PRI, PHIの活性は障害の初期から既に減少するが，肝修復が進むに従つて回復し，ALD，PRIは72時間後にほぼ正常に復し，それ以後は却つて正常より高値を示した．これに反し G-6-Pase の活性は初期より減少が極めて著明で，かつ修復期に入り次第に回復するが，肝組織変化が全く修復された 120 時間後においてもなお正常より低値を示した．このことから本酵素は肝障害に際し，上記諸酵素中最も鋭敏に影響されるものと考えられる．なお上記の諸酵素と異なり最も特異的な態度を示す酵素は G-6-PDH で，本酵素活性は障害の初期から却つて増加し，肝の修復期に入ると一層増加が著明となり，修復完了とともに正常に復した．さらに本酵素は肝の RNA, ribose, nucleotide の増加と時期的ならびに量的に密接な関係を示したこと，また本酵素と同じく pentose phosphate cycle に位置する酵素であるPRIが障害の初期に軽度ながら却つて低下したことなどから考えて，肝障害の修復ならびに肝細胞の再生機転に関し G-6-PDH は始動的役割を演じているものと推測される．なお同時に観察した血漿中の G-6-Pase, PHI, ALD, PRIの変動は4者ともに障害初期から活性の上昇を示し，血漿中の酵素活性と肝内酵素活性との間には鏡像関係が認められた．次に白鼠に肝部分切除を行ない，時間的に肝の再生機転と肝内諸酵素の変動との関係を観察した．G-6-Paseは肝 1 g 当りでは各時間とも著しい差異は認められないが，total available activity は次第に増加し，PHI，ALDにおいても同様の傾向が認められた．PRIは肝 1 g 当りの活性は初期に減少するが，2日以後は正常に復した．これら諸酵素の変動と異なり G-6-PDH は特異な態度を示し，早期より著しい活性の増加をきたし，再生が進むとともに漸次増加の程度は減少し，14日後にほぼ正常に復した．一方DNA，RNAは再生初期から漸次増加し，7日後に最高値を示した．ribose および nucleotide はこれらと同じ傾向を示すが，最高値は4日後に認められた．これらの成績より$CCl_4$障害肝の修復，再生の場合と同様，部分切除後の再生肝においても，肝における初期のG-6-PDH 活性の増加が pentose の産生を増大し，ribose, nucleotide 形成，更にDNA，RNAの新生に重要な関係を有するものと考える．

次に $CCl_4$ による急性肝障害家兎について肝酵素の変動を組織化学的に検索するに，肝障害後 endogenous dehydrogenase, succinic dehydrogenase は肝小葉の中心部，末梢部ともに，また ATPase は肝小葉中心部において活性の消失ないし減少を示し，7～10日後において活性はほぼ正常分布に復したが，一般の組織学的検査により一見正常に回復したように見える場合にも formazan 顆粒は大小不同，配列不整で，細胞の機能面になお異常のあることを示唆した．$CCl_4$ による急性肝障害家兎にチオクト酸，オロット酸，パントテン酸を投与した場合には endogenous dehydrogenase は治療群において中心壊死巣に接する肝細胞内に強い formazan 顆粒の沈着を認め，とくに個々の肝細胞内の formazan 顆粒の性状は非治療群に比べて細顆粒状化し，酵素活性の増強を推定せしめる所見を得た．

肝におけるビリルビン代謝に重要な関係を有する glucuronyl transferase については，4-methylumbelliferone 法により肝細胞各分画内の分布を検索した結果，particulate glycogen 分画中に最も活性が高く，この関係は各分画の glycogen 含有量 1 mg 当りに換算しても同様であつた．これは particulate glycogen がUDPGを必要とする代謝過程の物質であることと併せ考え興味が深い．臨床例では肝の glucuronyl transferase活性は Gilbert 氏病の1例では正常下限，肝炎の影響を疑われたGilbert 氏病類似の非溶血性黄疸の1例では正常，Dubin-Johnson

氏症候群の2例では正常，溶血性貧血では肝機能の異状を認めぬものでは正常ないし正常以上，経過長く肝機能検査で異状を示すものでは正常より減少を認めた．また肝硬変，慢性肝炎では一部の症例において減少を認めた．これらの成績から，軽症の Gilbert 氏病においては，肝の glucuronyl transferase 活性の低下は必ずしも認められず，肝 glucuronyl transferase 活性の低下のみをもつて本症の発生機序を説明することは困難と考える．以上肝障害ならびにその修復過程における肝内諸酵素の変動について実験的ならびに臨床的研究を行ない，これらの場合に肝内酵素が鋭敏に変動し，ことにG-6-PDHは他の諸酵素と異なつて特異的な態度をとることを明らかにした．また glucuronyl transferase の肝細胞分画内の分布を明らかにするとともに，ビリルビン代謝異常例および肝障害例における肝内本酵素活性を測定し，その病態生理学的意義について考察を加えた．

### 26. 肝疾患食餌療法の再検討（蛋白質，アミノ酸について）

大阪大学吉田内科
吉田　常雄〇和田　正久，河田　　肇
福井　　興，松尾　重雄，久島　環治
小島　義平，鎌田　武信

肝臓疾患の治療上蛋白栄養の重要なことについて異論はなく，従来急性肝炎回復期，慢性肝炎乃至肝硬変の患者には一般に高蛋白食が推奨されている．しかし蛋白の質に関する詳細な検討は殆ど見られなかつた．日本人の主食とする米は理想蛋白に比較してトリプトファン，リジン，含硫アミノ酸が少ないことは周知の通りで，肝疾患の治療に当つてもアミノ酸栄養の面から問題となる点が少なくないと思われる．そこで私共は以前から用いてきた肝疾患治療食のアミノ酸組成を，個々の食品の分析表を用いて検討し更にその改善を試みた．

方法： 1） 健常人を対照として定められたＦＡＯのアミノ酸需要基準によつて肝疾患々者につき，食餌調査を行なつた結果を検討すると共に，以前入院患者に常用されて来たいわゆる肝硬変食の蛋白価を算出しこれを高めるべく食餌指導を行なつた．

2） 必須アミノ酸のうち，肝疾患々者で大抵の場合主な制限因子となるトリプトファンを1日 0.3g 分三毎食後1～数カ月間投与し，投与前後の肝機能成績を比較した．

3） ラッテの急性肝障害は20%四塩化炭素オリーブ油液を体重 100g 当り1cc筋注により，慢性障害は体重 100g 当り週2回 0.2cc筋注して起こさせた．ラッテの食餌は100g当り蛋白量9.2gと18.5gの2群とし，更にトリプトファンをそれぞれ50mg%又は 180mg%の割合に添加して蛋白価改善の影響をみんとした．これらのラッテにつき肝臓の組織像を検索すると共に，肝臓の総N量（Microkjeldahl 法），蛋白量（Lowry の変法），ＲＮＡ及びＤＮＡ（Schneider 法），コラーゲン（Newman-Logan 法）を測定すると共に，血清の総蛋白，アルブミン量について検討した．

4） $NA_2$ 系マウスにエクトロメリアビールス肝乳剤を接種し，ラッテにおけると同じ食餌を用いて各群の生存率を経時的に比較した．

成績： ① 食餌調査の結果，肝疾患々者の家庭における食餌は蛋白価72～80で，入院患者の普通食は78，肝硬変食は77であつた．毎食を比較すると朝夕に比し昼食が低く，蛋白価は67～68であつた．これらについてすべてトリプトファンが第一制限アミノ酸であつた．牛乳，卵などの添加を行なわせた結果，蛋白価は75～85に改善し得た．次に蛋白価75以下であつたものにトリプトファン添加を行なうと，1日 0.3g で蛋白価は90以上に改善された．トリプトファン投与を行なつた患者では1～5カ月後かなりの率に肝機能成績の改善を認めた．すなわち A/G 比の改善をみたものは13例中4例，著変なきものは6例，悪化3例であつた．クンケル反応については17例中改善されたもの8例，著変なきもの3例，悪化6例，ＢＳＰ試験については17例中改善9例，著変なきもの2例，悪化6例でその他の膠質反応にも改善をみるものが少なくなかつた．かかる効果は慢性肝炎例に著明で，腹水を有する肝硬変患者では効果が少なかつた．

② 急性四塩化炭素障害ラッテでは，低蛋白食にトリプトファンを添加した場合，肝臓蛋白量の減少が軽度であつた．高蛋白一低蛋白価群では肝臓の総N，蛋白，ＲＮＡ，ＤＮＡいずれも低下傾向であつた．トリプトファン添加群では著明な改善を認めた．血清総蛋白及びアルブミンには著変は認められなかつた．

③ エクトロメリアビールス接種マウスの72時間以後の生存率は，高蛋白一低蛋白価群に最も低く，これにトリプトファンを添加したものでは生存率が他群に比して大であつた．

④ 慢性四塩化炭素障害ラッテでは1カ月後における

肝蛋白量は低蛋白，高蛋白いずれの群においてもトリプトファン添加により減少が軽度となり，RNA，DNAでも類似の傾向をみた．高蛋白一低蛋白価群では他の群に比し血清アルブミンの減少が著明であつた．なお肝総ハイドロキシプロリン量もこの群に最も高かつた．

断案：　肝障害時において食餌の蛋白量が多くとも，蛋白価の低い場合は肝臓蛋白，核酸代謝の障害が著明に現われ，エクトロメリアビールス接種マウスでも生存率は低かつた．肝疾患々者の食餌調査では蛋白価は概ね80以下で，トリプトファンが第一制限アミノ酸であつた．かかる患者に1日 0.3gのトリプトファンを1～数カ月間投与する事によりかなりの率に肝機能成績の有意な改善を認めた．従つて慢性肝炎や肝硬変の治療に際しては，蛋白量のみならず蛋白価の改善が重要である．

**27．酵素による血色素の胆汁色素への分解（III）特に中間産物（656mμ 物質）の性状**

九州大学第一内科　　○山岡　憲二，中島　　照

血色素 heme の protoporphyrin をα位の methenyl で開裂して biliverdin にする酵素系の存在を確認し，臓器毎の活性が肝に最も強いことから，これを酵素抽出材料としてその性状を検討している．oxyhemoglobin から biliverdin 迄の過程には現在の処三段階の酵素反応が関与していると考えられる．すなわち赤血球崩壊後に遊離した oxyhemoglobin は，第一段階の酵素反応によつて methemoglobin となり，次いで第二段階の oxygenase 反応によつて特異な緑色物質（656mμ 物質）に開裂される．これは更に第三段階の酵素によつて biliverdin にまで分解されることになる．

第56回並びに第57回本学会総会において上述の第二段階の oxygenase の抽出，補酵素（TPNHと $Fe^{++}$）の決定，反応条件の検討，ついで酵素の精製と細胞内分布（上清分画）決定などについて述べて来たが，今回はこの oxygenase反応の最終生成物（656mμ 物質）の構造を述べる．生成物の大量分離を目的として，おのおの80 μmolesのpyridine-hemin，TPNH，及び $Fe^{++}$，50mmolesのtris buffer（pH 7.4），800乃至1000mgの酵素（硫安塩折標品），及び TPNH-generating systemとしてのisocitric dehydrogenase system を含む 100ml. の反応溶液を500ml. 容量の flask に容れ，好気的に37°Cで振盪下に incubate すると一定時間後反応は終結し，酢酸と酢酸ソーダ処理ののち ethyl ether もしくは chloroform で抽出すると，生成物は定量的に有機溶媒に移り，silicone 処理濾紙による ascending paper chromatography や silicic acid column chromatography では単一物質であつて，融点 300°C以上の暗緑色板状の結晶が得られる．その chloroform 溶液は 657mμ，530mμ，498mμ，並びに 395mμ に吸収極大を有する．水溶液は低温下pH 7附近においてのみ安定である．結晶の赤外吸収スペクトルで波数1700を中心に吸収強度の著明な増加を示し，水溶液は 2,4-dinitrophenylhydrazone や semicarbazone 形成のほか Schiff 反応および Tollen 反応を呈することから carbonyl 基，とくに formyl 基を有する事を推定した．結晶の酸加水分解により biliverdin, formaldehyde 及び iron ion をほゞ当量生成する事実からも formyl 基の存在は確実と考えられる．2,4-dinitrophenylhydrazone は結晶化に成功し全く未知の hydrazone である事が確認された．上述の実験結果から第二段階の酵素反応生成物（656mμ物質）は Lemberg らのnon-enzymatic system における verdohemochrome に相当するものであるが，verdohemochrome についての演者の追試成績では上述の silicic acid column chromatography によつて4乃至7成分或はそれ以上に分画され，更に2,4-dinitrophenylhydrazone 生成もその内の一，二の分画に痕跡的に認められるに過ぎない．これらの事実から酵素反応生成物である 656mμ 物質は verdohemochrome とは全く異なつた新物質であると考えられる．

酸加水分解により当量の biliverdin, Fe, formaldehyde を生成することから 656mμ 物質の構造は heme の protoporphyrin が α-methenyl 位で開裂し，開裂部位に formyl 基が生成され，Fe は中心位にその結合を保つた状態にあると推定される．なお中心鉄は ferric state にあると考えられる．

656mμ 物質より biliverdin に至る過程は第三段階の酵素によつて触媒されるが，この反応はaminopterineによつて強く阻害され co-factorとして tetrahydropteroyl glutamate が関与している事を推定することができた．その詳細は目下実験中である．

**28．胆汁燐脂質に関する研究（第2報）　各種利胆剤の肝燐脂質代謝面よりの検討**

大阪大学木谷内科

○木谷　威男，大北　速男，酒井　幸男
原田　隆元，伊藤　周平，山本　　章
北村　次男，磯崎　正弘，尼子　隆章
佐野　元哉

Isaksson が胆汁中の胆汁酸塩-レシチン系がコレステロールを可溶化することを明らかにして以来，胆汁中のレシチンの存在意義がとくに重要視されるようになった．肝臓の血清燐脂質の合成機能に加えて，胆汁燐脂質の分泌という新たな役割が認識されたわけである．他方利胆剤は臨床上しばしば使用される薬剤であるが，その作用機作，ことに肝に及ぼす影響，肝障害のある場合の利胆作用については未解決の問題が少なくない．そこでわれわれは，正常肝とコリン欠乏による脂肝の燐脂質代謝を中心としてこの問題を検討した．

体重 180g 前後の雄ウィスター系ラッテに，普通の固形食とコリン欠乏食を1カ月間与えて脂肝を発生せしめたものを用いた．胆汁は開腹後総胆管にビニール管を挿入し，その3分後より4時間にわたり採取し，その各成分を測定した．利胆剤はデヒドロコール酸ソーダ（DHC），1-メトキシ-4-ナフトイルプロピオン酸ソーダ（MNP）及び PTMC-樟脳酸エステルのヂエタノラミン塩（PTMCD）を投与し，同時に $^{32}PO_4$ の静注により燐脂質の代謝交替を測定した．

胆汁排泄量はDHC群において最も顕著に増加し，次いでMNP，PTMCDの順に増加する．脂肝においては非投与群では正常肝のそれよりもやゝ少ないのであるが，利胆剤投与により正常肝と同程度の排泄量をみることは注目される．

ビリルビンはDHC群では濃度が著明に減じ，総排泄量としても対照群よりやゝ少ない．MNP群ではビリルビン濃度は対照群と変らず，総量として著明に増加し，PTMCD群では濃度はやゝ減じ，総量としては余り変らない．この傾向は脂肝においても同様で，むしろ総排泄量は正常肝の場合よりも排泄が増加するように思える．

胆汁酸の排泄はDHC群においてはやゝ濃度が減じ，総量として増加する．MNP，PTMCD群においては濃度は減じ，総排泄量としてはほゞ対照群と同程度である．

燐脂質量は各利胆剤とも濃度及び総排泄量を著明に減少せしめる．この減少は水利胆作用の最も強力なDHCで最も顕著で，次いでMNP，最も弱いPTMCDでは減少が比較的軽度にとゞまつている．脂肝においてはこの減少傾向はさらに著明である．

コレステロールもほゞ燐脂質と同様の傾向を示して減少する．

利胆剤投与と同時に $^{32}PO_4$ を静注し，4時間後の肝，血漿燐脂質へのとりこみを測定すると，肝燐脂質の比放射能はDHC群ではやゝ増加し，MNP群では著明に減少し，PTMCD群はやゝ減少するに過ぎない．血漿燐脂質の比放射能は，DHC群では増加し，MNP群では減少し，PTMCD群では不変である．これはそれぞれの肝における燐脂質の合成を反映するものと考えられる．

血漿燐脂質比放射能／肝燐脂質比放射能を求めて，肝よりの燐脂質の流出をみると，DHC，PTMCD群では増加し，MNP群ではやゝ減少する傾向にある．肝燐脂質量は全体として，利胆剤投与により減少するので，DHC，PTMCD群における減少は血中への肝よりの流出であり，MNP群では肝自体における燐脂質合成の低下によると考えられる．

脂肝においても燐脂質の代謝交替は正常肝とほゞ同様の傾向を示すが，肝よりの燐脂質の流出は，三者とも減少する．

肝燐脂質をカラムクロマトグラフィーでセファリンとレシチン分画に分け代謝交替をみると，DHC，MNP群ではレシチン分画の比放射能が低下する．DHC群においては肝燐脂質全体の比放射能が増加しており，レシチン分画における比放射能の減少は，セファリン分画の増加による相対的な減少と，血中レシチンの肝への流入によることが推測されるが，MNP群ではレシチン自体の合成低下によるものである．

DHCは in vitro におけるレシチン乳濁液に対して，混濁度を増加する作用をもち，またレシチン-DHC乳濁液は利胆剤を投与しない胆汁により透明化されるが，DHC投与胆汁にはこの作用がない．すなわちDHCはレシチンの膠質状態を不安定化する作用をもち，水利胆作用が肝において可溶化せるレシチンに対する不安定化作用によることも推測される．

以上を総括すると，利胆剤の投与により胆汁の燐脂質は著明に減少するが，肝臓における燐脂質代謝はDHCでは燐脂質合成増加と血中への流出の増加を来たし，MNPでは逆に燐脂質合成の低下を来たす．また，利胆剤の肝燐脂質に及ぼす影響は，主にレシチン分画で著明である．

利胆剤は脂肝においても充分な利胆効果をもつ．しかし，利胆剤の肝燐脂質代謝に及ぼす影響が，肝に好悪いずれの効果をもたらすかは今後の検討にまたねばならないとしても，その使用に際しては肝の燐脂質代謝を充分

考慮すべきものと考える.

△29. 消化管の老化に関する研究（第2報）

東京慈恵会医科大学林内科
林　直敬，近藤　寿郎，井廻　邦夫
児島　靖，染谷　一彦，会沢　五美
吉田　全，武山　昭一，岡　良篤
磯貝　行秀，赤司　俊雄，日比　準一
高橋　芳彦，朝川　晃，金子　秀夫
長友　淳彦　杉山　正暉，小関　裕
西村　謹成，山田　明，高橋　昇三

老令者の老化に伴なう生体変化の中，胃液分泌機能面よりの研究については，既に多くの報告があり，われわれも昨年本学会において第1報として報告したが，今回は老犬の胃分泌機能につき，なかんずく薬剤投与後の回復過程について検索したので，こゝに報告する.

研究方法： 体重20kg前後の雄性老犬を用い，老犬判定の基準は歯の欠損，着色に主眼をおき，健康と認められるものを使用した．なおほゞ同体重の雄性成犬を対照とした．胃瘻を法に従つて，手術作製し，胃前壁大彎側中央部にカニューレを挿入し，左側腹壁に固定した．犬を12時間以上絶食させた後に，このカニューレから胃液を分割採取した.

胃液酸度はヒスタミン法（0.05mg/kg）により，ペプシンは Bucher 法に基づき，溶解粘液は Glass 氏法で光電比色定量法を用いて測定した．又胃粘膜の変化をガストロカメラで観察し，なお老化度を確かめるため，血液耐糖曲線，血清中コレステロールを検し，死後血管の老化度を調べた．使用薬剤としては，自律神経遮断剤としてクロールプロマジン（ウインタミン）を使用，毎日50mg宛2週間連続皮下注射し，投与終了後3週間胃分泌機能の回復過程を観察した．又脳幹性の催眠剤であるフェノバルビタール（リナーセン）を 0.1g宛同様に2週間連日投与し，投与中並びに投与中止後の3週間，その分泌機能の過程を観察した.

実験成績： 胃液分泌量は，空腹時老犬2～35cc，平均12.8cc，ヒスタミン刺激後最高時9～47cc，平均24.2ccで，対照成犬の値，空腹時平均13.3cc，ヒスタミン刺激後最高時平均20ccと較べ，特に差を認めず，ウインタミン連続投与中は，空腹時平均 9.2cc，ヒスタミン刺激後最高時26ccで，対照成犬では，それぞれ17.7cc，38ccであり，ウインタミン投与中止後において老犬ヒスタミン刺激前，空腹時平均13.1cc，刺激後最高時平均22.8ccで，ウインタミン投与中老犬においてヒスタミン刺激前の空腹時胃液分泌量やゝ低下する他，特に差を認めない.

胃液総酸度，遊離塩酸については，空腹時おのおの平均52.8，9.6，ヒスタミン刺激後最高値おのおの平均 119，86.6，ウインタミン投与中は空腹時おのおの平均32.2，－1.8，ヒスタミン刺激後平均85.8，69.5で，対照成犬のウインタミン投与中は，空腹時平均46.5，20.8，ヒスタミン刺激後平均 123.7，102に較べて低値を示した．ウインタミン連続投与中止後の胃液総酸度，遊離塩酸は，空腹時平均61.5，31，ヒスタミン刺激後最高時平均140.3，124となり，ウインタミン投与前と較べて，高値を示すものが多い事を認めた．ルミナール投与例については投与期間中は胃液総酸度，遊離塩酸共に低値となり，投与中止後，投与前以上に高値を示すのが見られた.

ペプシンについては，空腹時 105～10.3，平均58.5 PU Hb/cc で，ウインタミン投与中は胃液酸度の減少に伴なつて減量し，投与中止後増加するのが認められ，2例においては投与前以上にペプシンの増量するのを認めた．その他の例では増加の程度は酸度の増加程には著明でなかつた.

溶解粘液ではムコプロテオーズ（MPS）がウインタミン投与中止直後増量する傾向が認められ，又ムコプロテイン（MP）は，われわれの例では微量か，又は証明されないものが多かつた.

一般に老令者の胃液酸度については，無酸並びに低酸症が多いと報告され，われわれも年令の推移に伴ない，無酸例の増加を認めているが，又同時に過酸例のある事も認められ，この事は注目されている事である．そこで老化における胃液分泌機能の回復過程を調べた処，上記の実験結果に示すように，胃液分泌量には特記する事を認めないが，自律神経遮断剤を2週間連日投与すると，ウインタミンでは，胃液酸度，総酸度，遊離塩酸共に減少し，投与中止後は，両者共に投与前以上に増量するのが認められ，又ペプシンについては投与中止後胃液酸度の増量程著明でないが，同様に増量するのを認めた．なお脳幹性催眠剤フェノバルビタール投与後にも同様の事が認められた．この事はガストロカメラで軽度の萎縮像を認め得る老犬の胃粘膜において，胃液分泌機能力が保有されるものがある事を示すものと考える．なお，MPがわれわれの胃瘻老犬例で微量か又は証明されないものが多かつたが，向後検討を要する.

結論： 胃瘻老犬の胃分泌機能について，自律神経遮

断剤連続投与後の分泌機能を3週間観察し，次の結果を得た．

1) 胃液酸度は総酸度，遊離塩酸共に投与中は減少し，投与中止後回復，その増量値は投与前以上の値を示すものが多い．

2) ペプシンは，同様の傾向が認められるが，投与中止後の増量は，酸度における程著明でない．

### 30. 胃粘膜天然色映画撮影による胆嚢症における病的胃運動に関する研究

岩手医科大学第一内科
○工藤 祐三，鈴木 一，玉沢 佳巳
斉藤 昭，向井田郁男，伊藤 進

胆嚢症において胃腸管の異常運動をきたすことが古くから知られているが，なおその病態生理像については不分明な点が多い．従来X線学的研究はなされているが，異常運動そのものを究明したものはいまだ聞かない．

われわれは胆嚢症患者の胃粘膜天然色映画撮影により胃壁運動を観察し，胃X線像変化と対比し胃幽門前庭部スパスムスないし胃痙攣の本態の解明に関し，いさゝか興味ある所見を得たので報告する．

方法： 研究対象は最近1年6カ月間の当内科入院の胆嚢症患者75例であり，光源冷却装置を利用した川島式胃鏡を用い16mmカラーフィルムにより胃壁運動を直視下に映画撮影を行ない，胃X線像と対比しながら胃壁の運動状態特に胃大彎側および幽門前庭部の変化を観察した．

胆嚢症の胃X線像の変化で特に注目されることは幽門前庭部の変化と大彎側の鋸歯状陰影である．二，三の症例を挙げると，症例1は34才の男子，事務員．激烈なる心窩部の疼痛を主訴として入院し，食欲不振が約3カ月間も続いている．前腹壁工藤胆嚢点陽性，肩甲胆嚢圧診点陽性で明らかに胆嚢症と診断されたが，胃液遊離塩酸は無酸であり，十二指腸液所見では胆汁の濃縮力は低下し，胆嚢造影では収縮不良であり，胃X線像では著明な大彎側の鋸歯状陰影を認めた．

症例2は38才の男子，公務員．心窩部痛を主訴として入院，約2カ年前より4，5月頃になると毎年心窩部痛があり，背部に放散する疼痛を訴えていた．前腹壁胆嚢点は陽性であり浮腰触診法により圧診点は著明となり，右下肋部に軽い抵抗を触知し，肩甲胆嚢点は中等度に陽性で明らかに胆嚢症と診断された．

胃液は正酸，胆嚢造影では収縮不良，十二指腸液検査によりうつ滞胆嚢を証明した．胃X線像では胃幽門前庭部に深い入り込みが2カ所にあり，複雑な像を呈している．

以上の症例が示す如く，胆嚢症の胃X線像は大彎側に鋸歯状陰影が著明な場合と，胃幽門前庭部の大彎側又は小彎側に正常の蠕動波の他に深い入り込みや異常突出像を有するものと，両者同時に現われる場合とがある．これらの胃X線像に見られる変化を胃鏡により観察すると，胃X線像に見られる大彎側の鋸歯状陰影の部分に一致して太い胃粘膜皺襞がうねうねと屈曲しており，明らかに胃体部の攣縮運動の状態を見，また胃X線像により胃前庭部の異常波を認める部分は著明な緊張状態を示し，幽門輪は観察できない程強い狭窄状態が見られ胃粘膜皺襞は数条の太い線状をなして幽門部に向つて集中している像が見られる．

また幽門輪が見られる場合でも，その周囲の胃粘膜皺襞は太く屈曲し乍ら幽門輪に向つている．胃X線像と胃鏡像とを対比考察すると，胃X線像において大彎側鋸歯状陰影と幽門前庭部痙攣の両者を合併しているものが多く75例中64例約85%に認められ，大彎側鋸歯状陰影のみのものは7例であつた．胃鏡的には幽門前庭部の痙攣のみのもの9例，大彎側の攣縮運動のみ著明のものは4例に過ぎず，両者を合併したものは61例で81%を示しており胃X線像に見られた変化と胃鏡像とは大体一致している．

さらにわれわれは胃鏡により病的運動を認めた75例について自律神経機能検査を施行するに，全自律神経緊張亢進状態を示すもの29%，副交感神経緊張亢進状態を示すもの28%であり，一般に副交感神経緊張の傾向にあつた．以上の変化は胆嚢症による反射性異常痙攣による胃粘膜の変化と考えられるが，胆嚢症における胃X線像の大彎側鋸歯状陰影及び胃幽門前庭部異常像について胃鏡を用いて観察し，直視下に映画撮影を行ない，それら変化を来たす器質的変化がなく，胃大彎側及び胃幽門前庭部の機能的攣縮状態を実証し，胆嚢症の場合に生ずる病的胃運動の実態の解明に資し得たと考える．

### 31. 無酸症の研究 ヒスタミン量と胃生検所見

湯川胃腸病院 ○湯川 永洋
三浦 洋，林 正也，土井 一雄
中川 敦弘，山羽 格，浮村 繁

非癌性のヒスタミン無酸症に，更にヒスタミンを増量したときの胃液所見と，胃生検所見について検討した．

無酸症の解釈は色々行なわれているが，こゝではヒスタミンをプロキロ0.02mg皮下注射し，Töffer の試薬を用いて遊離塩酸の証明されないものを無酸症とした.

この無酸症に，更にヒスタミンをプロキロ 0.04mg, 0.06mg，一部には0.08mg, 0.1mgまで次第に増量したとき，遊離塩酸が分泌されるか否かをしらべた.

組織標本は吸引式胃生検法により体部及び幽門洞部より採取し，型の如く標本に作製した.

次に，粘膜の萎縮性変化の程度を数値的にあらわす試みとして，粘膜の厚さとして胃腺窩底より粘膜筋板までの距離を ocular micrometerを用い測定し，正常を0.63～0.4mm，軽度萎縮を0.41～0.36mm，中等度萎縮を0.35～0.29mm，高度萎縮を0.28mm以下とした.

次に腺腔数として，ocular micrometer 50即ち0.7812mm中に含まれる粘膜表層の腺腔を数え，正常を12～10コ，軽度萎縮を9～7コ，中等度萎縮を6～4コ，高度萎縮を3コ以下に分け，その他腸上皮化生，microcyste 等を参考にした.

さて，非癌性無酸症75例に，更にヒスタミンをプロキロ0.04mgに増量すると，反応するものが36例，抵抗するものが39例のこる．このうち採取に成功した71コの体部における胃生検像は，反応型では正常2コ 5.9%，軽度萎縮11コ32.4%，中等度萎縮21コ61.7%，高度萎縮0であるが，抵抗型では，正常3コ 8.4%，軽度萎縮6コ16.2%，中等度萎縮23コ62.2%，高度萎縮5コ13.2%で，中等度以上の萎縮は反応型が61.7%であるのに対し，抵抗型は75.4%で，抵抗型の方が反応型より萎縮が強かつた.

幽門洞部でも，中等度以上の萎縮が反応型では64.6%，抵抗型では93%で，体部同様に抵抗型が反応型より萎縮が強く現われている．この患者に更にヒスタミンをプロキロ0.06mgに増量すると，18例中反応するものが5例，抵抗するものが13例である．そのときの胃生検像は，体部における中等度以上の萎縮は，反応型では80%であるのに対し，抵抗型では68.8%，又幽門洞部における中等度以上の萎縮は，反応型では 100%であるのに対し，抵抗型で91%で，むしろ反応型の方が萎縮が強いように見える.

しかし，（絶対的問題として）ヒスタミンをプロキロ0.04mgで反応するもの，および0.06mgで反応するもの同志を比較すると，体部における中等度以上の萎縮は，ヒスタミンをプロキロ0.04mgを用いた場合は61.8%であるが，0.06mgを用いた場合は80%，又幽門洞部では0.04mgのときは66.7%であり，0.06mgのときは 100%であり，0.06mgの方が0.04mgより萎縮が高度であつた.

しかしながら，組織学的に正常像を呈する例の中には，ヒスタミンを増量してもなお無酸であるが，これにインスリン，副腎皮質ホルモンを用いると酸分泌の現われたものがあつた.

胃液分泌を亢進せしめる薬剤には，ヒスタミン，インスリン，副腎皮質ホルモン等があるが，まず最も強力とされているヒスタミンを用い，非癌性無酸症にこれを増量したときの胃液所見と胃生検所見を検討した.

結論として，ヒスタミンを増量してゆくと，なお無酸を呈するものは漸次減少し，組織学的には萎縮性変化の高度のものがのこる傾向を示した.

### 32. 消化器系の運動，分泌調節物質に関する研究

順天堂大学第二内科
○山川 邦夫，内藤 聖二，岩田竜三郎
斉藤 敏夫，荒牧 長門，金井 武彦
中島 郁子，寺元 彪
東京大学生理学教室 東 健彦

胆囊の運動生理については，すでに三輪，工藤，田北各教授等の永年の研究があり，また病態生理学的にも，松尾，松倉，槇各教授等の興味ある報告がある．当教室では cholecystokinin を用い，胆囊の収縮を観察し胆汁排泄機序を検討している．cholecystokinin は Ivy 等が発見し，命名したもので，豚の小腸粘膜より抽出した胆囊の運動調節ホルモンで Jorpesは silent hormoneといつている．これは赤外分光光度計によるとポリペプチッドの吸収を示す．われわれはまず，平滑筋収縮作用を持つ acetylcholin，histamin の胆囊，Vater 乳頭部，小腸への作用を検討した．これらは，胆囊ストリップでは収縮を惹き起こす物質であるが，血行を介しての胆囊収縮は認められない．acetylcholin 静注によると血圧は低下し，同時に呼吸及び腸管内圧の変動がみられるが，胆囊内圧には著明な上昇は認められない．histamin も同様で，Vater 乳頭部の緊張状態をマリオット瓶による定圧灌流速度を指標として，リンゲル液の乳頭部通過速度を測定すると，Vater 乳頭部の緊張亢進がみられる．acetylcholin を著明な血圧低下を来たさぬ程度に少量ずつ緩徐に注射すると，極めて僅かな胆囊内圧亢進がみられ，胆囊の緊張が増しているかの様に思われる．bethanecholchloride 注射では，血圧の下降，呼吸数の増加，ま

たは振幅の増大と共に，胆嚢内圧の上昇が僅かにみられ，Vater 乳頭部の緊張はやや亢進する．この際小腸では著明な運動の亢進が見られる．pilocarpin の胆嚢収縮作用は，従来異論のあるところであるが，われわれの実験条件では血圧の一時低下，次いで上昇する間に，Vater 乳頭部の緊張はやや低下する傾向が見られる．胆嚢の内圧上昇も僅かに認められる．小腸の運動亢進は著明でない．cholecystokininでは注射後，10秒前後で早くも胆嚢は収縮し始め，胆嚢内圧は著明に上昇する．小腸運動はやや遅れて亢進する．Vater 乳頭部の緊張は，小腸の運動亢進と共に増加し，次第に注射前の状態に戻つて来る．胆汁は Vater 乳頭部の緊張度より，胆嚢内圧が優勢するために，十二指腸内に流出するものと思われる．あらかじめ頚部にて，両側迷走神経切断を行なつても，cholecystokinin 注射によつて胆嚢は著明に収縮し，同時に Vater 乳頭部の緊張はやや低下して，急激な胆汁排泄がみられ，小腸運動の亢進を認める．次に平滑筋緊張を除去すると考えられる atropin, hyoscin-N-butylbromide, papaverin 等を cholecystokinin と相前後して用いた成績につき述べると，atropin 及び hyoscin-N-butylbromide をあらかじめ注射しても，引続いた cholecystokinin の注射による胆嚢収縮を阻止できない．

papaverin では cholecystokinin によると胆嚢内圧増加を多少緩和する傾向がある程度である．Vater 乳頭部の緊張は，これら物質の単独投与では低下する．以上の実験結果に基づき，臨床的に胆汁排泄機序を Lyon の十二指腸ゾンデを改良し，分時的胆汁採取法を行なつてみると，最初A胆汁が出ているが，cholecystokinin を注射すると十数秒後に濃いB胆汁が排出される．オリーブ油，硫苦では，A胆汁とB胆汁の排泄の間に，5～10分の胆汁排泄中止期が認められる．すなわち cholecystokinin を静脈注射して，胆嚢が収縮を開始する迄の時間が十数秒であり，オリーブ油等では，十二指腸内に注入されたこれら物質が，十二指腸粘膜を刺激し，cholecystokinin が産生される迄の時間が5～10分の胆汁排泄中止期に当ると推定される．更にこの事実をレントゲン撮影で検討すると，cholecystokinin 注射後，胆嚢頚部より始まり，胆嚢底に及ぶ収縮運動がみられ，特に胆嚢頚部の分節状の収縮が著明にみられる．十二指腸下行脚と胆嚢収縮との関係を見る為，胆嚢造影をあらかじめ行ない，バリウム造影剤を飲ませ，バリウムが十二指腸に流入した時刻をみて，cholecystokinin を注射すると胆嚢収縮と同時に，十二指腸下行脚の著明な拡張とバリウムの停滞がみられる．以上の結果より cholecystokinin は胆嚢収縮のみならず，十二指腸下行脚の緊張度にも影響を与えるものと思われる．また外科手術時，胆嚢直接造影を行ない，同様の結果が得られるが，胆石症の為，胆嚢収縮が良好でない場合には，かかる変化が認められない．

断案： 胆嚢胆汁排泄機序は，なかなか複雑なものであるが，われわれは体液性調節物質である cholecystokinin を用いた動物実験により，胆嚢の収縮，Vater 乳頭部の緊張，小腸の運動等を観察し，また臨床的に Lyon の十二指腸液分時採取改良法，レントゲン胆嚢造影，更に胆嚢レントゲン映画も検討した．胆嚢の収縮は cholecystokinin の様な血行を介してのホルモンにより起こり，Vater 乳頭部，十二指腸等にかなりの関係をもつものと思われる．胆嚢の緊張，Vater 乳頭部の緊張は sympathomimetic，また parasympathomimetic な諸物質に反応し，神経支配の影響が大きいように思われる．

**33．膵炎の実験的研究（第7報） 急性膵炎における肝障害の研究（続報）**

市立池田病院
○築山 義雄，福田 斉，久保田義弘
中山 賢，吉村 博，星田 義一
沢田 良二，吉岡 澄男

犬の実験的膵炎の発病早期に肝に著明な変化をきたし，これが血糖変化に大きく関与しその予後に重大な影響を与え発病早期死亡例の死因において重要な役割をなすことを認めたので肝障害の研究を行ない，肝障害因子は主として門脈を経て肝に入ること，膵炎犬の腹水中には肝障害因子が濃厚に存在することを知つたので，今回は更に肝障害を追究するために一連の実験を行ない，次の結果をえた．

1） 膵炎の軽重と肝障害

犬の大膵管より注入するオリーブ油量が体重1kg当り0.05ccのものは軽症であり，体重1kg当 0.1ccのものは中等症，体重1kg当 0.3ccのものは重症であり，その60%は発病後1～3日の間に死亡し，体重1kg当0.5ccのものは超重症であり，すべて発病24時間以内に死亡する．

膵炎をこの4群に区分して発病後6時間初期低血糖期の肝をみると，軽症では肝の変性，ミトコンドリアの変化も極く軽微でグリコーゲン顆粒は多量に存在し，脂肪顆粒は殆ど認められない．中等症では肝細胞の核の萎縮，ミトコンドリアの減少，脂肪顆粒の出現を認め，重症では

肝細胞の変性ミトコンドリアの変性減少が著明であり，グリコーゲン顆粒は全く消失し全小葉に多量の脂肪顆粒が出現し，肝の変化は重症ほど強く，膵炎の軽重によく平行する．超重症では肝の変性ミトコンドリアの変化は重症よりも更に高度であるが，グリコーゲンと脂肪については重症と全く異なり，グリコーゲン顆粒は多量に存在し脂肪顆粒は全く認めない．なおこゝに興味あることは，これらの肝細胞内にピロニン染色によつて褐色の顆粒が認められ，これは重症ほど多い．この顆粒は胆汁色素，亜鉛，鉄，リポフスチン，リポイド，セロイドの染色では認められず，Masson 氏銀法による染色では同様のものが認められる．

発病後24時間高血糖期の肝は，軽症，中等症ではなお前同様の変化を認めるが，重症では既に高度の変化より回復する徴を認める．

次に発病後 3 日血糖回復期の肝は，軽症ではほゞ完全に回復し，中等症，重症においても著明に回復している．更に発病後 7 日血糖回復期の肝では，中度症，重症もほゞ完全に回復している．

(2)　肝障害因子の追究

(a)　膵炎の場合の肝障害に関係あると考えられるトリプシン，リパーゼ，ジアスターゼを門脈より注入するといずれも肝を障害するが，これら 3 酵素をすべて含有するパンクレアチンの障害力は単独のものに比べ遙かに強い．膵炎犬及び正常犬の膵エムルジョンを門脈より注入するとともに肝を障害するが，膵炎犬のものは正常犬のものより消化酵素含有量は少ないが，肝障害力は逆に強いようである．

(b)　膵炎犬の腹水50ccを生理的食塩水にて稀釈して100ccとし，これを門脈より注入すると，血清ジアスターゼ（以下血ジ），血清カタラーゼ（以下血カ）は増加するが血糖には著変なく，肝は充血強く出血あり，細胞浸潤肝細胞の変性を認め，一部壊死に陥つているものもあり，ミトコンドリアは変性著明で数も減少している．同じ腹水を大腿静脈より注入した場合は，血ジ，血カは増加するが，肝の変化は門脈の場合に比し明らかに軽い．腎の変化は逆に強く糸球体に出血を認める．

(c)　同様の腹水に熱アルコール処理を行ない完全に除蛋白して，これを門脈より注入しても大腿静脈より注入しても，ともに血ジ，血カ，血糖に著変なく，肝，腎ともに殆ど変化をきたさない．

(d)　同じ腹水に 100°C10分の熱を加えると蛋白質はなお多少残つているが，酵素は完全に消失する．これを門脈及び大腿静脈より注入した場合も，血ジ，血カ，血糖に著変を与えず，肝，腎にも殆ど変化を認めない．

e)　同様の腹水に56°C30分の熱処理を加えるとジアスターゼは減少することなく，ほゞ完全に残るが，トリプシン，リパーゼは著明に減少し，カタラーゼは完全に消失する．これを門脈より注入すると血ジ，血カは増加し，血糖に著変なく，肝には充血を認めるが明らかな変性はなく，ミトコンドリアにも著変なく，無処理の腹水を注入した場合に比し著明に軽い．次にこれを大腿静脈より注入すると，血ジ，血カは増加するが，肝の変化は門脈より注入した場合よりも更に軽いが，腎の変化は逆に強く，細尿管上皮の脱落糸球体に軽度の充血と出血を認める．

3)　以上の成績より，膵炎における肝障害の程度はおおむね膵炎の軽重によく平行するが，超重症の場合はグリコーゲンは多量に残存し，脂肪沈着を認めず，他の病型とはことなつた像を呈する．また肝の変化は発病極く早期に既に著明であり，かつその回復は極めて速かである．

膵炎犬の腹水中には濃厚に肝障害因子が存在する．そしてこの肝障害因子は主として酵素系の中に存在するものと考えられる．

**34．膵臓に関する実験的並びに臨床的研究（第 1 報）膵，胆道，肝癌の診断，膵臓と肝硬変，美食と糖尿病の関係及び膵蛋白同化ホルモンの仮定**

長崎大学第一内科
○高岡　善人，松本　　実，山本　泰男
大坪　　守，大津留　信，増田　　泰
鬼塚泰四郎，金子　重敏，今泉　幸彦
高守　正治

臨床家は未だに膵臓癌の診断に役立つ機能検査がないことに苦しんでいるが，最近外国では幼児に cystic fibrosis が膵と肺に合併する症例や，Zollinger-Ellison's syndrome としてラ氏島腺腫でありながらインスリンを分泌せず胃液分泌過多を伴なう重症胃潰瘍の症例が相次いで報告されている．これらの事実は膵臓の内・外分泌両者の生理及び病理について，もう一度再検討すべきことを示している．われわれはこの様な観点から剖検及び動物実験の両方面から膵臓の研究に着手したが，今回は四つの項目について概略を述べる．

(I)　leucine aminopeptidase について

本酵素は1951年その存在が認められ1958年Rutenberg, Goldberg らが膵癌患者の血清及び尿中に本酵素活性が

著しく増加することからその診断に役立つことを提唱して以来，これに対する賛否両論がある．演者らは血清の本反応を各種疾患 241名について測定したが，詳細は高守の4月の消化機病学会の報告にゆずり，ここでは本反応が肝硬変と肝癌の鑑別診断に役立つ成績であることについて述べる．

健康者50名の最高値は男女共 200単位以下であり，肝炎33例でも 400単位以上のものも見られるが，経過と共に急速に低下する．しかるに肝硬変45例中， 403， 405の2例を除く43例はすべて 400以下であり，肝癌11例は全例428〜782の高値を示し，これは黄疸の有無とは必ずしも関係なく，時には癌の経過とともに上昇する傾向がある．又胆道，膵以外の臓器からの転移性肝癌9例は355の1例を除き8例が402〜908で，うち4例は黄疸がなく又アルカリ性フォスファターゼの異常を示したものは9例中5例にすぎなかつた．すなわち肝臓に原発性又は転移性癌があるか否かは，leucine aminopeptidase 400を境にすれば20例中19例にあたることを示している．

胆道癌7例は全例 400以上であつたが，胆道系の炎症，結石では23例中20例は 400以下であつた．膵頭部癌2例は異常高値であつたが，体尾部癌の2例と糖尿病20例は全例 400以下であつた．

(2) 肝硬変，肝癌の膵組織像について

以上の様な成績から肝硬変と肝癌とでは膵組織像に何か相違はないかと考えたので，過去4年間の1238屍体中肝硬変39例，肝癌41例の中で特に死亡時間の短い肝硬変6例，肝癌16例，同年令の対照10例の膵臓を検査したが，これまでの所肝硬変と肝癌との間には相違が認められないが，この両者の膵は対照に比して重量も大で，単位面積中のラ氏島数は同じであるが，島の平均直径も大であることを認めた．すなわち何かラ氏島の肥大を考えさせるのであるが，これは膵に蛋白同化ホルモンを考えている演者らの立場や，肝硬変の治療に高蛋白食や蛋白同化ホルモンを投与する事などとも符合する様に考えられ，今後さらに追求したいと思う．

この症例の中で低血糖症状を呈し，膵ラ氏島数の著明に増加している1例の組織像を供覧した．

(3) 美食と糖尿病

演者らは糖尿病が美食によつて起こるか否かを追求しているが，アロキサン糖尿白鼠1群10匹ずつとして3カ月以上4種類の食餌を与えた結果，標準食，高蛋白，高脂肪群に比して高蛋白高脂肪食群は死亡率はもちろん，体重増加，高血糖も最高であり，血清コレステロールも高脂肪食群にやや劣る程度の好ましくない状態を示した．

又膵臓を$^1/_2$〜$^1/_3$部分剔出した犬3匹に高蛋白高脂肪食を与えた結果中， 2匹は術後次第に著明な高血糖を示したが，対照の標準食群4匹は全く異常を認めなかつた．

(4) 膵の蛋白同化ホルモンの仮定

演者らは唾液腺が膵臓の代償作用をなすものと考え，唾液腺に蛋白同化作用があるものならば，膵にはさらに強力な蛋白同化ホルモンが存在するものと仮定している．

昭和27年から7年間 150回の抽出を行なつたが，この2年間は九大医化学山村雄一教授が共同研究として抽出を担当，私どもが bioassay と臨床実験を行ない抽出72回，実験 171回の結果，有効なエキスを得つつある．演者らは screening test としてラッテの血中尿素の低下を採用しているが， 市販の Parotin は testosteron propionate よりやや強く，重症筋無力症用として特別精製しているα-パロチンは強力なものであるが， 私どもの得た最高のエキスはさらに強力であつた．

35. 膵臓の機能並びに障害に関する研究（第18報）膵炎の診断と治療に関する二，三の知見

名古屋大学青山内科

○青山　進午，松原　弘昌，藤本　稔
江川　義勝，戸田　安士，丹羽　豊郎

血液，膵臓器，膵液の遊離アミノ酸の変動を観察し，その健病差について検討した．

又 Kallikrein-trypsin-inaktivator（Trasylol）を用い実験的，臨床的に膵炎に対する治療効果について検討したので，玆に報告する．

方法： 正常犬，エチオニン膵障害犬，オリーブ油膵管内注入犬， 四塩化炭素肝障害犬に膵瘻を造設し， 血漿， 膵臓器， 膵液の遊離アミノ酸を高圧濾紙電気泳動法により泳動し，ニンヒドリンにより発色せしめ，分画別抽出法により各分画を比色し，又同時に泳動したグルタミン酸10γ の吸光度に対する値を nynhydrin color value（以下ＮＣＶと略す）として表した．膵液は実験的には試験食 100ｇを投与して採取し， 臨床例ではニーテル注入により十二指腸ゾンデによつて採取した．又膵管内オリーブ油注入犬並びに胆汁注入犬を対照とし，一方 Trasylol を術直前より使用したものにつきそれぞれ経時的に血ア値，血糖値を測定し，膵，肝組織所見について検討した．又臨床例についても Trasylol を使用し自他覚的症状につき観察した．

成績：　正常犬血漿遊離アミノ酸は10分画に分かれ，私どもは便宜上これらを酸性分画より順次 $A_1$, $A_2$, $N_1$, $N_2$, $N_3$, $N_4$, $N_5$, $N_6$, $B_1$, $B_2$ と名付けた．正常犬では $N_3$ 分画が最高，$A_1$ 分画が最小であつた．膵障害犬では各分画比率では正常に比し差がみられず，ＮＣＶでは正常に比しやゝ高値をみとめ，障害後10～30日のものでは $N_3$ 分画の増加をみとめた．肝障害犬では正常に比しＮＣＶの増加，$N_4$ $N_6$ の増加の傾向をみた．

膵臓器遊離アミノ酸は正常犬では $A_2$ 分画が最高，$B_2$ 分画が最小であつた．膵障害犬では各分画比率で $N_5$分画が正常に比して低く，ＮＣＶでは $A_1$, $N_1$, $N_3$では正常と大差をみないが，$N_4$ でやゝ低値，$A_2$, $N_5$ 分画では著明に低値で，その総計でも正常に比し明らかに低値をみとめた．肝障害犬では $N_3$ 分画は正常，膵炎いずれより高く，$N_5$ 分画では膵炎時とほぼ同値で正常より低値をみとめた．ＮＣＶ総計では正常と差をみなかつた．

膵液中遊離アミノ酸は $N_3$ 分画が最高，$A_1$ 分画が最小であつた．膵障害犬では $A_1$ 分画は７例中全例にみられず，$A_2$ 分画は正常犬においては全例にみられたに反し２例においてみとめたにすぎず，他の分画比率では $N_3$, $N_4$, $N_5$ 分画で正常より低値を示し，ＮＣＶでは正常に比し明らかに低値で，$N_1+N_2$ では大差はないが，他の分画はいずれも正常に比し著しく低値で，特に $N_3$, $N_4$, $N_5$, $B_2$ 分画で著明であつた．肝障害犬では各分画比率では $N_4$, $N_5$ で低く，ＮＣＶでは膵障害時に比して高値であるが，正常に比し $N_3$, $N_4$, $N_5$, $B_2$ でいずれも正常に比し低値であつた．

臨床例では正常８例平均に比し慢性膵炎３例平均では各分画比率で，$A_1$, $A_2$, $B_1$, $B_2$ が低値を示し，$N_3$, $N_4$, $N_5$ では高い傾向を示し，ＮＣＶでは正常に比して $A_1$, $A_2$, $N_1$, $B_1$, $B_2$ 分画が低く他の分画では大差なく，ＮＣＶ総計で低値をみとめた．慢性肝炎では正常例に似るが $N_1$ 分画において低値をみとめた．なお今後症例を増すとともに膵液採取法，膵刺激剤等に関する検討を重ねるつもりである．

次に膵炎の治療に関しては Kallikrein-trypsin-inaktivator(Trasylol) を用いて検討し対照に比し，膵障害が軽度の傾向をみとめ，臨床的には急性膵炎７例，慢性膵炎３例に用いて臨床症状の改善をみた．

以上総括するに，実験的膵炎においては血漿遊離アミノ酸は各分画比率で正常と明らかな差異を認めず，ＮＣＶでは正常に比しやゝ高値をみとめ，膵障害後10～30日で Try, Tyr, Phe, Thr, Met 分画の増加をみたが他の分画では正常と顕著な差をみなかつた．血漿中では Try, Tyr, Phe, Thr, Met 分画が最も多くを占め，Glu 分画が極めて少ないのに対し，膵臓器遊離アミノ酸は正常，膵障害時共に Glu 分画が最も多くみとめられ，膵障害時には Glu 分画が正常に比して低く，ＮＣＶでは Glu 分画，Ala 分画が著しく低値を示し，ＮＣＶ総量では正常に比し著明に低値をみとめた．膵障害犬の膵液では Asp 分画が出現せず，Glu 分画は正常で全例にみとめられたのに対し７例中２例にみとめたにすぎず，分画比では Try, Tyr, Phe, Met, Thr分画，Val, Leu, I-Leu 分画，Ala 分画に低値を示し，ＮＣＶでは正常に比し明らかに低く，特に Try, Tyr, Phe, Thr, Met 分画，Val, Leu, I-Leu. 分画，Ala. 分画，Lys, His 分画で著明な低値をみた．臨床例では慢性膵炎で正常例に比しＮＣＶ総計で低値を示し，Asp 分画，Glu 分画，Arg 分画，Lys, His分画で低値をみとめた．以上の正常並びに膵障害時における個々のアミノ酸の変動についてはなお今後解明すべき点が多いが，膵液におけるこれらの遊離アミノ酸分画の検索は膵障害の診断上の一助となるものと考える．

又 Kallikrein-Trypsin-Inaktivator (Trasylol) を用い実験的，臨床的に膵炎について検討した結果，膵障害の軽減，臨床症状の軽減の傾向をみとめた．

**宿題報告**　午後４時14分

〔要旨第50巻第８号掲載〕

**座　長**　　会頭　中川　諭

**胃液分泌の臨床**　　札幌医科大学教授　和田　武雄

**――第２日・７月２日（日）午前８時開会――**

**座　長**　　北海道大学教授　鳥居　敏雄

**36．高エネルギー燐酸結合系（～P）障害と内科疾患（第IX報）**

京都大学前川内科
前川孫二郎○荻野　耕一，本村　俊二
松永　正人，池田　碩二，中本　公明

（Ｉ）腎の水抽出分画の酸性 ATP-ase 性格と昇圧作用及びその吟味

われわれは腎の酸性 ATP-ase 分画の昇圧作用につき報告してきたが，昨年この昇圧性酸性 ATP-ase 蛋白分画は腎の水抽出でも得られることを報告した．今回この腎の水抽出蛋白分画の昇圧作用・酸性 ATP-ase 活性に対するpH及び重金属イオンの影響を検討した．

(a) pHの影響

方法 (1)： −20℃に保存したイヌ腎を磨砕，組織1g宛水1ccを加え抽出，組織片除去後上清に硫酸を加えpH 2.6に苛性カリを加えpH12.0にした2分画を作り，10分静置後遠沈，上清を中性に修正，おのおのに硫安を加え2.2Mとし，生ずる蛋白沈澱を作る．この沈澱蛋白を蒸留水（8cc/原組織30g）を加え懸濁し充分透析，沈澱を除き上清を麻酔犬につき昇圧作用を，他方 ATP-ase 活性を測定した．

成績 (1)： pH 2.6で処理した分画は昇圧作用著しく，酸性 ATP-ase 活性も高値を保つ．pH12.0で処理すると昇圧作用・酸性 ATP-ase 活性ともに消失する．

方法 (2)： 前記実験で充分酸性 ATP-ase 活性を保つ蛋白分画をpH 8.0・10.0・11.5及び12.0に修正し20分間静置，各分画を再び中性に修正し，透析沈澱除去後上清につき昇圧作用・酸性 ATP-ase 活性を検した．

成績 (2)： pH11.0以下の処理では酸性 ATP-ase 活性・昇圧作用ともになおよく保存され，pH11.5に至ると昇圧作用は残るが酸性 ATP-ase 活性は半減し，pH12.0では昇圧作用・酸性 ATP-ase 活性ともに殆ど消失す．

(b) 重金属イオンの影響

方法： 前記実験で酸性 ATP-ase 活性を充分保持されてある分画に，重金属イオン溶液 $Cu^{++}SO_4$, $Fe^{+++}Cl_3$, $Ag^{+}NO_3$を各々加え，処理前後の酵素活性を比較した．

成績： $Fe^{+++}$, $Cu^{++}$ともに酸性 ATP-ase活性を抑制するが，$Fe^{+++}$ の抑制の方が強い．$Ag^{+}$ も抑制作用をもつが測定法の関係で絶対値は不確実である．次にこの酵素蛋白にこれらイオン溶液を加え1夜透析すると，$Cu^{++}$, $Ag^{+}$ はある程度活性度が回復するが，$Fe^{+++}$ ではこの回復は認められない．なお重金属イオン処理による酵素活性の消長と昇圧作用との関係について目下検討中である．

考案・小括： 演者等がこゝにのべた腎の水抽出蛋白液は，1959年 Goldblatt 等によるレニン及びその類似のものである．前川 (1953) はレニンの ATP-ase 性格に論及したが，演者等は今回さらにこのことを明確にし得た．

(II) phosphatase (GP-ase) 分画による実験的糖尿病に関する研究

酸性 GP-ase 分画負荷による実験的高血糖及びその際の高血糖発生機序の組織化学的分析を報告してきた．今回この高血糖及び糖尿発現の際の血糖・血清酸性 GP-ase・血清無機燐の関係につき検討した．

方法： イヌ腎の Weber-Edsall 液抽出 (W) 分画及び人尿の酸性 GP-ase 分画をイヌに静注し，血糖・血清酸性 GP-ase 及び無機燐の消長を測定した．

成績： イヌに人尿の酸性 GP-ase 分画を静注すると血糖の上昇と共に，血清酸性 GP-ase 活性・無機燐値が増加しよく相関々係を示す．アルカリ性 GP-ase の静注では血糖に何らの変化を来たさない．又腎のW分画による糖尿は高血糖の他に腎の糖排泄閾値の低下により助長されていることを認めた．

小括： われわれは従来より臨床的に高血糖乃至糖尿発現時の血清及び尿中酸性 GP-ase 活性の増加を報告してきたが，今回実験的にもこの高血糖と酸性 GP-ase 活性との相関々係を確認し得た．

(III) ATP-ase の組織化学的研究

ATP-ase の組織化学は一般に中性・アルカリ性にて検索されているが，われわれが酵素学的に血清，組織に確認している酸性 ATP-ase については未だ研究がない．今回酸性 ATP-ase を組織化学的に実症し得るや否やにつき検討した結果を報告する．

方法： 家兎・白鼠屠殺直後各臓器を摘出，直ちにアセトン・酒精液中に浸漬，固定，脱水し，10μ のパラフィン切片を作製し，脱パラフィン後pH 5.5及び 9.2のATP含有の反応液に反応せしめ，遊離する燐酸を高松・Gomori 原則に従つて呈色した．

成績： 反応液のpHの差異の他に切片脱パラフィン後の熱処理に対する態度によつても酸性 ATP-ase とアルカリ性 ATP-ase とを分別することができ，酸性 ATP-ase が明らかにアルカリ性 ATP-ase とは別個のものであることを確認し得た．すなわち，脱パラフィン切片を熱湯中に30分浸漬するとアルカリ性 ATP-ase は66℃で活性を失うが，酸性 ATP-ase 活性は80℃まで耐熱水性を示した．さらに酸・アルカリ性 ATP-ase の特異性はその組織内分布にもみられ，酸性 ATP-ase 活性は一般に細胞質内に強く認められる．GP-ase と ATP-ase との分布関係についても両者は下垂体後葉・副腎髄質・血管壁・赤血球等において分布差が明らかに認められた．

小括： 前述の実験成績よりわれわれは初めて酸性 ATP-aseが，その耐熱水性と組織内分布の差とにより酸性 GP-ase とは別のものであることを明らかにし，先にわれわれが体液組織より酵素学的に実証している酸性 ATP-ase を組織化学的にも実証することができた．

総括： (1) レニン及びその類似物質の酸性 ATP-

ase 性格を明らかにし，高血圧発生機序における酸性 ATP-ase の意義をさらに確証し得た．(2) 高血糖・糖尿病発現時の酸性 GP-ase の意義を実験的に確認し得た．(3)酸性 ATP-ase の組織化学的実証に成功し，これが非特異性 phosphatase (酸性 GP-ase) とは別のものであることを確証することができた．

37. (中　止)

38. **心筋 actomyosin に関する研究（第IV報）主として心筋 glycerol 筋の張力発生並びに ATP-ase 活性に関して**

札幌医科大学内科　○宮原　光夫
横山　稔，長崎　幸雄，金城　幸善

昨年度本学会においてイヌ及びヒト心筋の actomyosin (以下AM) の精度変化及び超沈澱に関して報告し，その際心筋は骨格筋に比して標本作製が困難であるが，方法の改善により心筋においても全く同程度の超沈澱が得られることを述べた．今回は超沈澱について補足すると共に，同じく心筋AMのグリセリン処理筋（以下G筋）の等長性張力発生並びに ATP-ase 活性を測定，骨格筋と比較してこれら諸性状を分析，さらに強心配糖体の作用を検索し二，三の知見を得た．

方法：　成犬の左右各心室より取った心筋を用い，1) G筋の張力発生は travecular muscle を2週間以上グリセリン処理後，筋線維を分離，tension meter を使用しATP添加による等長性短縮を見た．2) ATP-ase 活性は既報の方法で抽出した myosin B 液にATP添加．25°C，5分間に遊離せるPを Fiske-Subarow 法により測定した．3)実験的右心不全はイヌの三尖弁閉鎖不全手術，ついで2，3週間後に肺動脈狭窄手術を行ない約2，3カ月後に心筋AMを取り出した．

成績：　A) G筋張力発生の基礎実験；張力発生は，(i) 線維の太さと関連し 200μ 前後で最も高く，かつ安定した値を示し，1，2分以内で平均 200g/cm²に達する．より太いと張力発生は著明に低下，細い線維では張力は大であるが，ばらつきが多い．か＞る関係は心筋の構造と ATP-ase 活性とに関連する．なおこの値は骨格筋の約$^{1}/_{10}$に相当する．(ii) pHは8で最高，(iii) ATPは5mM が至適，より高濃度では発生は早いが2，3分後低下が見られる．(iv) K濃度は至適が0.06Mで高濃度では同じく時間を追つて低下する．(v) Mgは$10^{-2}$～$10^{-4}$Mで促進し，1mM で最高70%の増加を示す．又高濃度での経時的低下は同様，(vi) Caは同じ濃度で，逆に全て抑制し高濃度程強い．しかし高濃度で最高張力発生後の低下を示さない．すなわち骨格筋において高濃度 ATP，K，Mg が弛緩に，Ca がこれに抑制的に働くのと軌を一にする．

B) ATP-ase活性の基礎実験；(i) 蛋白濃度は2mg/cc を最適として以下の実験を行なつた．(ii) 至適ATP濃度は 2mM．(iii) pHは二つの山を示し 6.0で高い活性を見る．(iv) 温度は40°C で活性度は最高，その前後で顕著に低下する．(v) 心筋は骨格筋の ATP-ase 活性の約$^{1}/_{2}$に当る．(vi) イオンの影響はKで 0.2Mで低下を示す谷を見，Ca は促進，Mg は抑制的であるが低K側で促進傾向が見られる．

C) ウワバニンの影響；(i) 張力発生．低濃度$10^{-7}$Mより高濃度$2\times10^{-5}$M迄のウワバニンを用い，骨格筋と共に比較検討した．骨格筋，心筋いずれも，低濃度ウワバニンは張力発生に全く影響なく，Ca 共存の場合は促進する．しかしCa，ウワバニンいずれも存在せざる場合よりも増加する事なく，つまり Ca の抑制を除去する如く働く．高濃度$2\times10^{-5}$Mでは明らかに低下し，かつ Ca の抑制作用を更に強化する．(ii) ATP-ase 活性．骨格筋，心筋いずれも低濃度では無影響，これは超沈澱が促進傾向を示すのと異なる．高濃度では超沈澱同様明らかな抑制作用が認められる．又この効果は Ca，Mg 存在下においても全く同様である．

D) 実験的右心不全犬より抽出せる心筋AM；　手術後約2カ月で運動時呼吸困難，運動能力低下が見られる．剖検により肉眼的には1例に腹水貯留を見，組織学的には全例で肝及び脾の鬱血像が著明である．か＞るイヌ6例の左右別に ATP-ase 活性は同じく，6例の正常群と比較して右室の活性が左室に比して1%の危険率で有意に低下する．なお正常犬群では推計学的にも左右差は認められない．又これと平行して超沈澱は右室で著明な遅延が見られる．他方張力発生は5例中，組織学的に鬱血のや＞軽度な1例を除き低下，又全例に左右差は認められない．か＞る不全犬の右室AMに対するウワバニンの影響は ATP-ase，超沈澱，張力発生いずれも左室と全く同じで前述正常心筋同様の成績が得られる．

考案・結論：　1)心筋AMは骨格筋AMと超沈澱，ATP-ase 活性並びにG筋張力発生いずれも質的に骨格筋のそれと全く同じで量的な差のみしか見られない．

2)　手術により作成せる右心不全犬において，右室 ATP-ase活性及び超沈澱の低下，左右いずれも同程度にG筋張力発生の低下が認められた．この点に関しては今

後さらに検討すべき問題点を残す．

3）ウワバーンの影響は，これ又心筋AMに特異的でなく骨格筋と同じで高濃度ではいずれも抑制的に，又低濃度では無影響又は促進的又はCa抑制傾向を除去する如く働く．又右室不全のイヌの右室より抽出せるAMに対しても正常犬と同じ作用を示すに過ぎない．最近強心配糖体が鬱血性心不全のみならず正常心にも効果があり，又骨格筋にも作用するとの知見が発表されつゝあるが，少なくともAMに関して強心効果と直接結びつくか否かは別としてウワバーンの影響は正常，不全心筋及び骨格筋に全く同じ態度をとる事は興味がある．

## 39．循環呼吸系の調節に関する研究（第XIV報）
## I．体位変換による心拍出量の変動
## II．中脳刺激による循環呼吸の変化

東京大学上田内科

○上田　英雄，武内重五郎，後藤　平
村尾　覚，伊藤　巌，亀田　治男
伊藤　清，安田　寿一，杉浦　昌也
高畠　豊，飯尾　正宏，片山　宗一
黒岩　昭夫，杉本　恒明，鵜沼　直雄
右田　徹，山田　章之，下村　克朗
上田　慶二，小出　直，山田　英夫

### I．体位変換による心拍出量の変動

健常者及び神経循環無力症・甲状腺機能亢進症・心臓弁膜症について，臥位から立位に変換したときの循環動態変化，特に心拍出量の変動を研究した．被検者は10分以上臥位安静とし，その脈拍数・血圧・心電図・心拍出量をしらべ，次に被検者を立位とし，10分後に同様の測定を行なつた．心拍出量はＲＩＳＡ静注による体外計測法を用い，稀釈法の原理により算出した．

成績：　健常者においても立位時に心拍出量は軽度減少するが，神経循環無力症と甲状腺機能亢進症では著しく減少するものが多い．弁膜症における減少は軽度である．心拍出量の減少を百分率で現わすと，健常者では30%以内の減少率であるが，循環無力症では過半数が30%以上の減少であり，甲状腺機能亢進症の減少度も著しい．立位時の脈拍数は多くの場合増加するが，健常者と上記疾患群との間に明らかな差はない．従つて，1回拍出量は毎分拍出量と同じ傾向を示す．血圧のうち，最小血圧は健常者では立位時に上昇するが，循環無力症・甲状腺亢進症では逆に低下するものが多い．

起立試験にさいし，循環無力症・甲状腺亢進症では悪心・視力障害・難聴などの脳貧血様症状を訴える例がかなりあり，このような場合には最大血圧の低下も著明である．中には，血圧が測定不能の程度にまで降下し意識を失つたものもある．

考案・結論：　循環無力症は立位時に著明な心拍出量減少を来たし，循環調節障害を現わす．甲状腺亢進症においても類似の反応が認められる．健常者では立位時に末梢血管の緊張が高まり，脈拍数も増加し，横臥位とほぼ等しい心拍出量を維持する．これに対し，上記の疾患においては，末梢血管の緊張を保ち得ず，重力の影響等により末梢血管床に血液を貯留し還流静脈血量を減少する．故に脈拍数を増加しても心拍出量の減少を防止し得ない．心拍出量減少・末梢血管緊張低下により，最大・最小の血圧が共に下降し，脳貧血・ショックを招来するのであろう．

### II．中脳刺激による循環呼吸の変化

循環呼吸調節に関する研究の一環として，中脳，殊にその中心灰白質・網様体等の刺激による心拍動・血圧・呼吸の変化と血中カテコールアミンの変動をしらべた．

方法：　イヌ44頭を用い，塩モヒ・クロラローゼ麻酔し，定位脳固定装置に固定，同心型針電極を中脳に入れ100c/s・5～20Volt，/msec の矩形波により15～30秒間刺激した．心拍と不整脈の分析には心腔内及び肢誘導心電図を用い，カテコールアミンは大腿動脈血につきエチレン・ジアミン法により測定した．

成績：　血圧は中心灰白質・その附近の後交連・網様体・脚間核の刺激により，高度または中等度に上昇することが多い．上丘・下丘・被蓋交叉・内側縦束・赤核・黒質・大脳脚では著しい血圧上昇はほとんど現われない．

心拍数に関して，中心灰白質・後交連・網様体の一部より高度または中等度の頻脈が見られる．また心室期外収縮・心房期外収縮・心房細動・房室期外収縮・心室頻拍等の不整脈が発生した．

特に中心灰白質からは，不整脈が最も頻回に発現し，短連結期，長連結期の心室期外収縮も多く見られる．

呼吸は，中心灰白質・後交連・上丘・網様体・赤核・内側絨帯などでは促進が多く，刺激の強さを増すと振幅と頻度を増加し，更に吸気痙攣，次いで強直性痙攣を伴なつた吸気性呼吸停止が見られる．血中のカテコールアミン，特にアドレナリンは中心灰白質及びその附近の刺激により著増し，血圧上昇は刺激終了後も暫くの間持続

した．他の神経部位刺激により血圧の上昇しないもの及び刺激中だけ血圧上昇し，終了と共に血圧が刺激前値に戻るものでは，血中カテコールアミンはほゞ不変である．

アドレナリン静注時及び大内臓神経刺激時の血圧上昇と，血中カテコールアミン濃度の関係は中心灰白質刺激中止後の血圧とカテコールアミンの関係に類似する．両側副腎静脈を結紮して中心灰白質を刺激すると，刺激中，血圧は上昇するが，中止後直ちに血圧は下降し，カテコールアミン変化も少ない．結紮を解除すると血圧は直ちに上昇する．

考案：　中脳中心灰白質・網様体・脚間核の刺激により血圧上昇・心拍促進・不整脈・呼吸促進を発現するが，これは自律機能に関連ある視床下部内側部（室周線維群）と外側部（内側前脳束）よりの線維が中心灰白質・網様体・脚間核に密接に結合する事実と対応する．また，中心灰白質刺激による血圧上昇は，刺激終了後も持続し血中カテコールアミン増加を伴なうが，これは灰白質刺激により副腎からカテコールアミン，特にアドレナリンが分泌されるためと考えられる．

結論：　中脳中心灰白質，その附近の後交連，網様体などの刺激により血圧上昇・頻拍・不整脈・呼吸促進が現われる．中心灰白質刺激中に発現する血圧上昇は，主として神経性機序によるものであり，刺激後半および中止後に持続する血圧上昇はカテコールアミン，特にアドレナリンの副腎よりの分泌増加によると推定される．

**40．静脈還流の研究（第4報）高拍出時の静脈還流体分布　特に腎静脈還流の調査**

神戸医科大学第一内科　○友松　達弥
依藤　進，種本基一郎，猪尾　力
梶川　洋司，松本　越生，辰巳　茂
吉田　浩，中島　英明，小寺沢正士

われわれが従来行なつてきた電気伝導度法による静脈還流量の測定を，35例の高拍出性疾患と目される貧血17例，甲状腺機能亢進症13例及び慢性肺疾患5例について行なつた．その成績を心脈管系に異常のないものと慢性心不全と比較して見ると，明らかに還流指数は増加し，平均4.21L/min/M² であつた．かつ身体各部の静脈流量は腎を除いて増加を示したが，総還流量に対する比率すなわち各部の静脈還流分画について見ると，腎において著しい減少を示した．腎分画の減少は慢性心不全の特徴でもある．身体各部における血管抵抗は，高拍出性疾患においてはいずれの部位においても減少するに拘らず，腎においてのみ血管抵抗が異常に亢進している．低拍出性心不全においては全身性に血管抵抗が亢進するが，腎において殊に顕著である．こゝにおいて両者の間に何らかの共通因子の介在が考えられる．高拍出性疾患の腎静脈流量及び分画を見るとその態度は疾患毎に異なつている．この中で甲状腺機能亢進症のみをとり上げると腎静脈流量は還流指数の増加と共に増加，還流指数 4.5L/min/M² に達すると腎静脈流量は減少に転じ，腎分画は高度の減少を示す．

以上の事実から腎血流に関与する調節機構を示唆する．よつて以下イヌを用いた実験を行なつた．

（1）　輸液を行なうと腎静脈流量は増加，同時に血圧，静脈圧の軽度上昇．輸液量が増加すると静脈圧急昇，腎静脈流量は心拍出量に先立つて減少．

（2）　2頭のイヌを用いて腎が輸液による血行力学の影響を受けないように，他のイヌすなわち donor の血行で潅流して，recipient に輸液をすると潅流腎の静脈流量が増加，もし recipient に瀉血をすると減少する．

以上より腎血流は心拍出量及び血圧亢進で増加，静脈圧上昇で減少するが，他に神経支配の存在を暗示する．

（3）　血圧亢進症の影響：　noradrenaline 0.5μg/min/kg，総頚動脈結紮，頚動脈洞神経切除はいずれも血圧亢進，しかし心拍出量とは無関係に腎静脈流量は増加し，血圧の影響と考えられる．これを確証する為に donor 犬の総頚動脈結紮で血圧を上昇させ，recipient の腎はこの血圧下におくと腎血流は増加，しかし腎動脈にクレンメをかけて血圧上昇を防ぐと腎血流は増加しない．よつて血圧が支配的であることがわかる．

（4）　常に血圧のみで増加するとはいえない．noradrenaline 2μg/min/M² で血圧上昇，心拍出量減少，腎静脈流量も減る．donor に同量の noradrenaline を与えて，recipient の潅流腎を見ると静脈流量は減る．これは神経反射等を除いた noradrenaline の直接作用である．すなわち腎血管の高度の収縮があると血圧上昇があつても腎血流は減る．そこで交感神経効果のみが腎血管に働くよう，recipient の総頚動脈を結紮し，donor によつて潅流されている腎の静脈流量を見ると減少し，予め donor に regitine を与えておくとこの減少を防ぐが atropine は無効，それ故交感神経効果は腎静脈流量を抑制する．同様の実験を総頚動脈結紮に代えてnoradrenaline を与えると潅流腎の静脈流量は増加し，血

圧上昇に伴なつて起こる神経因子の存在を示すが，その性状は不明である．

（5） 静脈圧上昇の影響： カテーテルに装着した balloon を静脈内で膨張させてうつ血をつくる．上大静脈，下大静脈で腎静脈合流点の中心側と末梢側との3点で行なつたが，どの領域のうつ血でも腎静脈流量は減る．同様のうつ血を recipient につくつて，その腎を donor の血行で潅流しておくとやはり静脈流量は減る．この腎静脈流量減少効果は，予め donor に regitine を与えると抑制できる．atropine は無効．このことはうつ血乃至静脈圧上昇は，直接的に腎静脈流量を減少させる他に交感神経緊張を誘起し間接的にも作用することを示している．

（6） 実験的動静脈瘻： 高拍出時の血行力学を見るに至適の手段であるが，なおなすべき多くを残しているので今までわかつた二，三の成績をのべる．両側大腿動静脈間，一側頸動静脈間に短絡をつくる．血圧下降，心拍出量増加，腎静脈流量は減少する．動静脈短絡を recipient につくり，donor の血流で潅流された腎の静脈流量を見ると，recipient の血圧下降，心拍出量増加を直接うけないこの腎で，やはり血流量は減少する．donor に予め regitine をやつておくと防ぐことができる．故に動静脈短絡による腎静脈流量減少は高拍出にも拘らず血圧が低下するとともに，交感神経緊張亢進の効果によるものである．

以上により腎血流は心拍出量，血圧及び静脈圧によつて支配される他血行力学的変化は常に交感神経効果を伴なつて腎血行の調節に関与する．

高拍出性疾患中甲状腺機能亢進症は，前述の通り心拍出量 4.5L/min/M² 以上になると腎静脈流量減少，その分画の高度低下を来たすが，かゝるものの中5例に regitine 10mgを与えて4例に心拍出量の増加と共に腎静脈流量及びその分画の増加を見た．すなわち腎血行障害に交感神経緊張による機能的因子があり，regitine で改善されることを示した．

**41．心房細動と心室細動との関連について 絶対性不整脈に関する臨床的並びに実験的研究（第4報）**

東京医科大学第二内科
○東　光平，猪股　清岳，木下　嘉夫
千葉　友司，坂井　達男，若月　透
古屋隆一郎，関　太助，岩根　久夫

目的： 心房細動は心房において異常刺激が頻発するために起こる心房の無秩序な部分的収縮の連続状態であるが，これと発現形式が等しい心室細動はアダムス・ストークス症候群において出現することがある以外は死前期に限り見られるものであり，発現機構は同様でも前者が生命の危険の少ないのに反し後者は死に直面している点極めて対蹠的で，しかもこの両者の関連を論及した研究は皆無に等しい状態である．心房細動の下に心室細動が発生し難い理由としては，① 心室筋は心房筋と異なり興奮刺激が心室全部に比較的同時に到達されること，及び② 両者は刺激伝導系によつてのみ結合されており，田原結節が心房の細動刺激を部分的にブロックすることにより心室に到達する刺激は減少し，しかもこれが刺激伝導系により心室筋に序列的に伝達されるために無秩序な収縮すなわち心室細動を起こさぬものと考えられる．故にこの二つの防壁のいずれかを破壊すれば心房細動下に心室細動の発現が可能となることが想定されるので，それを目指して研究を行なつた．

方法： 実験にはイヌを使用し，ラボナール麻酔及び人工呼吸下に開胸開嚢して心を露出せしめ，① 田原結節傷害は10%三塩素酢酸の注射或は注射針にての反復穿刺により，心電図でPQの延長或は房室ブロックの出現に至らしめる．② 右脚傷害の作成には眼科剪刀を用い右心房の下部自由壁の所を切刺して心室中隔の右上部を切傷し，心電図にてQRSの幅が広くなるに至らしめる．③ 心室筋傷害の作成には10%三塩素酢酸の局所傍注によつた．④ 血管結紮は冠動脈の前下行枝，及び後下行枝の基部又は末梢部において，同時に1カ所乃至数カ所にて行なつた．⑤ 心室筋の局所的冷却による傷害はクロールエチルの噴射によつた．心房細動は 0.2%アコニチン液の右心房体部への塗布により発現せしめた．

成績： A．刺激伝導系傷害； ① 田原結節傷害．

心房細動が等間隔（完全房室ブロック）又は不等間隔（不完全房室ブロック）の心室収縮をもつて持続するが，心室細動は発生しない．対照として，アコニチン心房細動を発生せしめおき，三塩素酢酸注射により田原結節傷害を起こさせた直後に心室筋にクロールエチルの局所噴射を行なつても心室細動は発生しないが，少時経過（10～15分）後に心電図により刺激伝導機能の回復を認めてから噴射を行なえば，心室細動の発現を見る．② 右脚傷害． 心房細動が右脚ブロックを合併する状態が持続するのみで，心室細動は発現しない．

B．心室筋傷害； ① クロールエチルによる冷却，

右室側面上部に噴射開始後，心室性期外収縮，心室頻拍，心室粗動の出現を経て30秒前後で心室細動となる．対照として心房細動を起こさせずに心室表面各部位に噴射を行なつても心室細動は発現しない．② 三塩素酢酸注射による傷害，アコニチン心房細動下の心室に注射した場合は殆ど全例において心室性期外収縮，心室頻拍を経て心室粗動及び細動が注射後30秒前後で発生するが，注射後にアコニチンを塗布して心房細動を起こさせた場合は心室細動の発生は実験例の半数に認められる．対照として注射のみを行なつても，心房細動の存在せざる限り心室細動は発現しない．③ 冠動脈枝結紮，心房細動発生後に結紮を行なつた場合も，反対に結紮後に心房細動を発生せしめた場合も，共に心室性期外収縮，心室頻拍を経て心室粗動及び細動の発現を見る．細動発生に要する時間は2乃至3分である．対照として結紮を行なつたのみでは心室細動は発生しない．

結論：① 心室細動が心房細動の下において発生するには，心室筋の傷害の存在を必要とする．② この場合心房細動が心室細動に移行するものではなく，細動は房と室とで別個に存立する（実験動物の直視観察）．③ 心房細動下における心室細動発生の機転としては，心室筋の傷害は異所的刺激の形成と，reentry 発生のための小輪道（multiple small circuses）とを用意するものであり，心房細動はこの両者に対し仲介的に作用することにより，異所的刺激が受攻期（vulnerable phase）に射出（discharge）して，心室細動が発生するに至ると考えられる．

## 42. V誘導を応用したベクトル心電図の研究

三重県立大学高安内科
○高安　正夫，佐野　猶則，立石　義雄
加藤　昭，服部　一男

ＶＣＧは心電図ほど一般的ではないが最近は広く討議せられ，又次第に用いられるようになつて来た．しかしその表現歪或は誘導法の複雑さなどになお問題が残されている．私達は先に誘導の場の理論に基づいた歪の少ない，互いに直交する2対の大電極と $aV_F$ を誘導子として用いる高安法を発表し，又このＱＲＳ環を胸壁誘導心電図の誘導軸に投影したものと実際の心電図とを比較検討して高安法（Ｔ法）は Grishman 法に比し高度に心電図に対応することを報告した．以上の結果よりすればV誘導を用いてＴ法と近似の水平面ベクトル環を記録することができる筈である．そこでＴ法のＸ及びＺ誘導にかわつて用いることのできる胸壁単極誘導の誘導点を求め，その誘導によつてベクトル環を描かせ高安法，Frank 法及び Grishman 法のそれと比較検討した．

方法：まず正常心，異常心，計48例について胸壁誘導子の位置を心臓付近の胸壁上種々の点におき Wilson 結合電極を不関導子として心電図を記録し，これをＴ法のＸ誘導，Ｚ誘導心電図と比較し最も近い波形を得られる点を探した．ＱＲＳ波形が全く一致するものをＡ，極めて近似であるが結節ｑ又はＳに軽微の差のあるものをＢ，そのような差が2カ所あるものをＣとして表示した．

結果：Ｒ及びＬの点即ち乳線上第5肋骨の高さで $V_5$ と $V_6$ との中間の点及び $V_2$ 相当の点がＴ法のＸ誘導及びＺ誘導にそれぞれ高率に一致する．これを Vx 及び Vz とし，それに $aV_F$ を加えてＶＣＧを記録する．又この Vx, Vz 及び $aV_F$ を用いてＶＣＧをとる場合の等比率（equalization factor）をＴ法のＸ，Ｚ及び $aV_F$ と Vx, Vz 及び $aV_F$ のＱＲＳ波高を比較して求めると平均1.08：0.96：1.0となり，実際の記録に際して等価のための補正を必要としないことがわかつた．そこで Vx Vz をＸ及びＺ誘導に代つて用い $aV_F$ を加えてそのままＶＣＧを記録することゝし，正常心49例，異常心76例，計115例についてＶ法ＶＣＧをとりＴ法，Ｆ法，Ｇ法とを比較した．

正常心，異常心においてそのＱＲＳ環，Ｔ環共，Ｖ法はＴ法，Ｆ法は高度の一致をみたが，Ｇ法とはかなりの差異を認めた．その代表的の症例を示すと正常心で前額面，水平面，矢状面共Ｖ法，Ｔ法，Ｆ法が甚だよく似ているのがみられるがＧ法のみはその傾向は似ているが前後に圧縮せられたベクトル環がみられる．左室肥大，右室肥大ではもちろん，右脚ブロック，左脚ブロックも同様甚だ似ている．のみならず心筋硬塞例，ＷＰＷ症候群ではこのように正常心のみならず異常心でもＴ法及びＦ法によく一致することがみられる．しかし心臓が甚しく大きくなつた例ではかなりの差異が認められる．なお各面ベクトル環についてＱＲＳ最大ベクトル，平均ベクトル及びＴベクトルの方向の分布曲線を求めてＶ法，Ｔ法，Ｆ法及びＧ法を比較してみると，Ｇ法以外は非常に近似していることがわかる．

考案・結論：従来胸部単極誘導を用いてＶＣＧを記録しようとする Donzelot, Milovanovich などの考えもあるが，誘導点の高さを考慮していない．又 Milnor は誘

導点の高さを論じているが，この誘導によるＶＣＧには又異なつた歪がある．むしろ先に述べた如く胸壁導子の位置，殊に高さを考慮にいれ，第５肋骨の高さで前腋窩線と中腋窩線の中間及び胸骨左縁に選ぶことにより，理論的にも他誘導法に比し歪が少ないことが認められて来た直交坐標誘導であるＦ法，及び誘導の場の理論を応用したＴ法に高度の一致をみることができた．何故にこのような近似が得られたかについての議論は専門学会にゆずるが，この事実からみれば逆に心起電力を一応固定に近い単一ベクトルとして処理し得ること及び胸壁誘導は局所効果が案外少なく，むしろベクトル的因子が大きいことを物語るものといえよう．それはともかく，日常心電図描写に用いられているＶ誘導をそのまゝ応用して極めて簡単にＶＣＧを記録できることは，臨床上甚だ有利であると考える．

## 43．消化器疾患心電図における ST-T 変化の成因と臨床的意義

日本医科大学木村内科
木村　栄一，○佐竹清人，牛山　清司
荒巻　公輝，門山　栄昇，赤沼　清臣
高橋　孔一，盤若　博司，山﨑登志雄
中村　祐久，八幡　浩二，吉田　興一
関谷　政雄，壬生倉　裕，田﨑　次男
中田　英策，綿貫　実，国島　修
小島　直彦，高沢登四男

大部分の消化器疾患においては循環器症状は必ずしも重要な意義を与えられていないのに，心電図における異常所見は案外高率にみとめられる．その心電図変化のうちＳＴおよびＴの変化を対象とし，その成因と臨床的意義の解明を目的として，ST-T 変化に及ぼす要因の検討を試みた．

方法：　胃癌その他の消化器癌，肝硬変症，肝炎，胆石症ならびに胆嚢炎，胃・十二指腸潰瘍，胃下垂症につき，心電図撮影と同時に血清蛋白分画濃度と血清Ｋ値を測定し，ST-T 変化と対比した．また胆道疾患については疼痛発作中の所見との比較，負荷心電図撮影を必要に応じて行ない，一方病理学的統計的観察を参考とし，胃・十二指腸潰瘍，胃下垂症では立位心電図撮影を行なつてその意義を検討した．

成績・考案：　①　胃癌その他の消化器癌57例中27例（47%），肝硬症19例中12例（63%），肝炎26例中５例（19%）に ST-T 変化をみとめた．これらの諸疾患における血清蛋白分画濃度を比較すると，TS-T 変化を伴なうものはそれを伴なわぬものに比べて Al 濃度が低いという共通点がある．そこで Al 濃度と血清Ｋ値を指標として検討してみると，Ｔ異常（平均または陰性化）のみを示すものの大多数は Al 濃度が3.0ｇ/dl以下にあり，ＳＴおよびＴの変化を伴なうものの大多数は血清Ｋ値が 3.5 mEq/L 以下にあつた．血清Ｋ値が 3.5mEq/L 程度に低下すると ST-T 変化を来たしうることは Goldberger も指摘するところであるが，血清蛋白質に関しては Wuhrmann が dysproteinemia と ST-T 変化について論じているにすぎない．われわれは dysproteinemia よりも hypalbuminemia（3.0ｇ/dl以下）が ST-T とくにＴの変化に関連を有し，これらの諸疾患の ST-T 変化には血清Ｋ値ならびに Al 濃度の低下が重要な意義を有するものと考える．②　胆石症，胆嚢炎82例中27例（33%）に ST-T の変化をみとめたが，低 Al 血症または低Ｋ血症に関連して ST-T 変化を来たしたと考えられる症例は少数にすぎず，むしろ疼痛発作に関連して ST-T 変化を来たしたと考えられる例がかなり多い．疼痛発作中に心電図を撮りえた23例中14例（61%）に ST-T 変化の出現または増強をみとめ，このことから胆-冠反射の存在が推測されたが，非発作時にも ST-T 変化をみとめた例が少なくないので本反射のみで説明しつくすことはできず，冠動脈の器質的疾患の存在が推測される．そこでその裏付けの一つとして，東北大学病理学教室の最近10年間の剖検記録を調査し，胆道疾患と冠硬化の合併率を検索した．10～60才の剖検例1125例中，胆石または胆嚢炎をみとめない例の冠硬化合併率は 2.5%（1073例中28例）にすぎないが，胆石または胆嚢炎を有する例では27%（52例中14例）であつた．60才以上の 322例については前者が17%（275例中46例），後者は68%（47例中32例）となる．消化器疾患剖検例 369例についてみると，10～60才で胆石または胆嚢炎をみとめない例の冠硬化合併率は12%（206例中24例）であるのに対し，胆石または胆嚢炎を有する例では31%（35例中11例）と高く，60才以上では前者が32%（98例中32例）であるのに対し，後者は63%（30例中19例）の高率となる．いずれにしても胆石または胆嚢炎を有する例においては冠硬化の合併率が明らかに高い．さらに臨床的検索として，疼痛発作時に ST-T の変化をみとめ，非発作時にその所見の消失ないし軽減をみとめた７症例につき，double two step test または低酸素試験による負荷

心電図撮影を行ない，3例に陽性成績をえた．これらの臨床的ならびに病理解剖学的検査成績から，胆道疾患におけるST-T変化出現機序として，胆-冠反射が重要な要因であることは否定できないが，冠硬化にもとづく潜在性冠不全の存在も考慮から除外することはできない．また病巣感染も関連を有する可能性がある．③胃・十二指腸潰瘍93例中14例（15%），胃下垂症54例中4例（7%）にST-T変化をみとめたが，低Al血症が関連を有すると考えられる症例は潰瘍に少数あつたのみで，低K血症に関連を有すると思われる例はなかつた．これらの疾患に低血圧の合併の多いことが知られているが，われわれの例では潰瘍の48%，胃下垂症の81%にこれをみとめた．低血圧症ないし神経循環無力症では起立時にST-T変化をみとめる例が多いが，この試験を潰瘍ならびに胃下垂症について行なうと，前者の43%，後者の59%が陽性成績を示した．しかも両疾患とも低血圧を有するものに陽性率が高い．低血圧症では臥位ですでにST-T変化をみとめる例があり，これは起立時のST-T変化のより高度なものと解されることは，昨年の本総会シンポジウムで木村が指摘したところで，胃・十二指腸潰瘍，胃下垂症にみられる臥位ST-T変化もこれと同義的に解釈される．すなわち自律神経系ないし循環系の調節障害によるものと考えられる．

### 追加　低アルブミン血者の心電図所見についての臨床的ならびに実験的観察

東京医科歯科大学第二(大淵)内科
○野田喜代一，関　博人，阿部　恒男
室賀　昭三，大島　誠一

低アルブミン血清の心電図所見を検討し，次の成績を得た．(A)感染，寄生虫性および器質的疾患のない健常者で，血清Al量が3.5g/dl以下の20症例について，その心電図所見の主なものは，①P波，PQおよびQRS時間は正常範囲，②電気的位置は中間位，半垂直位，垂直位，③T平低，ST下降の傾向（8例），④$SV_1+RV_5$減少の傾向，⑤QT ratio増大の傾向，⑥ventricular gradient (Size) 減少等であつた．(B)以上の成績のうらづけとして，家兎で飢餓実験を行ない，低Al血状態時の心電図所見をみた．その結果，QT-R, V.G. (Size) をはじめ上述とほぼ同様の知見をえた．(C)胃下垂者は低Al血を示すものが多いが，心電図上ST，Tに変化のある群はない群に比較して血清Al量がさらに低値を示した．次にST，Tの変化と血圧値との関係をみたが，変化のある群が低血圧であるとは言いえなかつた．

### 44．臓器障害と循環動態の関連に関する研究（第3報）脳血管損傷時の心電図変化

東京慈恵会医科大学第一内科
○高橋　忠雄，川村　博俊，吉村　正蔵
吉田　昭，江沢健一郎，佐藤　泰雄
岡村　哲夫，清水　亨，吉田　真理
三須　信一，中村　哲也，葉　政華
木村　裕，坪井　栄一，渡辺礼次郎
舟木三千代，高橋　紹夫，中塚　喬之

我々は脳出血32例，クモ膜下出血27例，動脈硬化性脳軟化14例計73例の脳血管損傷例を対象とし，その発作時心電図所見及び臨床徴候，剖検所見等について検討し，更にその発現に関与するものとして，髄液圧上昇の意義について実験観察を行なつた．

臨床成績：　脳血管損傷73例のうち，50例に異常心電図を認めるが，発作の種類とは関係なく，脳出血，クモ膜下出血，動脈硬化性脳軟化のいずれもその発現率は60乃至70%である．異常所見の内容は各種不整脈，ST偏位，T平低～陰性，U波の増大，QT比の異常等多様であるが，ST偏位27例，冠性T 9例を数え，変化の主体が虚血性変化であることが示され，この変化は発作後早期より出現し，おおむね1～2カ月で回復する．これらの心電図異常は心血管系疾患の既往のあるもの（主として高血圧）に高率であるが，18例の剖検による冠硬化の程度には正常群，異常群の間に有意の差はなく，又，1例に心筋べんちを認めた以外に高度の心変化を認めたものはない．更に意識障害の程度，持続，自律神経症状の有無多少，過度血圧の有無，白血球数の多少等その重症度に相関する．髄液圧の程度，性状とは全体では正常群，異常群の間に著明な差はないが，クモ膜下出血では髄液圧上昇高度のものに心電図異常をみることが多く，更に髄液排除前の異常所見が髄液排除後改善したものを8例のうち5例に経験した．

実験観察：　成犬26頭を使用し，ウレタン（1.9～1.2g/kg），モルヒネ（0.5～1mg/kg）麻酔のもとに定圧装置により37℃生食水を大脳槽腔内に注入加圧し，腰椎部の髄液圧及び大腿動脈圧をキャパシタンスマノメーターにより測定し，心電図II誘導と共に同時記録した．加圧程度は30mmHg，60mmHg，90mmHgの3群とし，それぞれ10分及び30～60分間加圧した．加圧程度の増大と共に心電図変化の発現率は増加し，T増高，T減高，T陰性化，

ＳＴ偏位，期外収縮，房室伝導障害等の異常を40回中25回に認めた．なお，呼吸変化による心電図波形の変化を避けるため，6例ではサクシニールコリン20mg静注後，レスピレーターにより，呼吸条件を一定にして加圧を行ない，ほぼ同様の所見が得られた．

考案・結論： 脳血管損傷時に虚血性変化を主体とする心電図異常がその重症度に比例して高率に出現するが，その虚血性変化の消退が速であり，その変化発現時に胸痛，血圧下降等の臨床症状を欠き，かつトランスアミナーゼ値の高度の上昇がないことなどから，心筋固有の変化として理解するものでなく，脳血管損傷時の病態生理の一環として把握さるべきものであり，髄液圧の亢進は脳血管損傷殊に脳室出血，クモ膜下出血時の異常心電図発現因子の一つとして関与するものであろう．

### 45．電気的調律臓器としてみた脳と心臓との関係

国立東京第二病院内科
野並 浩蔵，○本田 正節，石田 宗夫

癲癇の際の脳波所見と発作性頻拍症などの不整脈の際の心電図所見とはその出現状況からみて相似た様相を呈しているので，電気的調律臓器として脳と心臓とをみると，この両臓器は同じような性質を有しており，或る条件のもとでは両臓器が同期した調律異常をおこし，また別の条件下では各臓器が単独に調律異常をおこすのではないかと考えられる．昨年度の実験では家兎に pentamethylentetrazol（カルヂアゾール）を投与した際にほぼ同期した調律異常を作ることができたし，またその際酸素供給を減少することによつて脳の調律異常は回復して正常に近づくのに対して，心臓の調律異常は激しくなることを知つた．すなわち，脳と心臓とは或る刺激に対して同じ調律異常をおこすことができるのであるが，この調律は血中の酸素の増減等の条件で相反する態度をとることがありうるものと思われる．そこで今回は或る刺激に対する心臓の調律異常をおこりにくゝするもの，および脳と心臓との調律異常がおこつている場合に，心臓の調律異常を積極的に改善する薬剤をさがすため実験をおこなつた．

実験材料・方法： 成熟家兎22羽を次のように6群に分け，脳波と心電図とを同時に誘導した．第1群，ピリミドピリミジン核を有する化合物（ペルサンチン）をカルヂアゾール使用前に使つたもの．第2群，oxypropyltheophyllin（モノフィリン）をカルヂアゾール使用前に使つたもの．第3群，ペルサンチンをカルヂアゾール使用後に使つたもの．第4群，モノフィリンをカルヂアゾール使用後に使つたもの．第5群，ＡＴＰをカルヂアゾール使用後に使つたもの．第6群，対照群．調律異常を作製する目的にはカルヂアゾール1ccを静注した．調律異常発生の際に痙攣がおこり筋電図が混入するので，これを防ぐため，カルヂアゾール注射に先立つて hexamethylen-bis-carbaminocholine（シンレックス）を投与し，調節呼吸をおこなつた．脳波と心電図との記録には13素子脳波計を用い，脳波は電極を頭骨上に固定して両側の頭頂より単極誘導にて記録し，心電図は肢誘導を記録した．

成績： ① シンレックス投与後調節呼吸をとめた際に脳波の調律異常はおこらなかつたが，心電図では著明な不整脈がみられた．② カルヂアゾール投与前に予めペルサンチンを投与した群，およびモノフィリンを投与した群と無処置群とについて呼吸停止をおこなつた際の脳調律と心臓調律の変化を比較すると，心電図の調律異常出現は無処置群に最も著明であり，ペルサンチン投与群ではその出現頻度は最も少なかつた．③ カルヂアゾールを投与した際の異常調律出現状況を第1群，第2群および無処置群について比較すると，第1群では全例脳波の異常調律出現が心電図の異常に先立つてあらわれ，無処置群では脳調律と心臓調律の異常が同時にあらわれるものが圧倒的に多く，第2群では第1群と無処置群との中間的の態度を示していた．④ カルヂアゾール投与前無処置のものについて，カルヂアゾール投与群の調律異常を呼吸停止をつゞけて抑制した後，5分後ペルサンチン（第3群），モノフィリン（第4群），ＡＴＰ（第5群）を投与して脳波，心電図の変動をみると，対照群では全例悪化して脳波と心電図とが消失してしまうのに反し，第3群，第4群，第5群ではこれらの調律が改善されるのがみられた．

結論： 無処置の場合には低酸素に対して脳と心臓とは相反する態度を示し，心臓調律は低酸素によつて乱されるが，脳調律はあまり変化しない．またカルヂアゾールを投与すると，無処置群では脳調律と心臓調律は同期した異常を示すが，この際冠動脈拡張剤を投与しておくと心臓調律異常は起こりにくゝなる．更に長期間低酸素状態を続ける際に，ペルサンチン，モノフィリン，ＡＴＰ等を投与すると両臓器の調律は好転する．従つて両臓器の調律は相互に密接な連絡のある場合もあり，また人為的にこれを解離させることも可能なものと推定される．

### 46．老年者の循環器機能

横浜市立大学守内科
○守　一雄，羽田　正一，平井　正義
鈴木　糺，上田　昭夫，大和田道昭
皆川　徹，千秋　淳雄，天野美代子
柏木　政伸，松﨑　稔，横山　博
柳　実男，牛尼　俊樹，進藤　芳雄
衛藤　繁男

60才以上の老年者 256例について，健康老年者77例と，高血圧症（160/90mmHg以上），高血圧性或は動脈硬化性心疾患をもつ異常者 179例との，心X線計測による心拡大の程度を中心に，心計測値と年令，諸検査成績，及び予後とを比較検討した．即ち心X線計測によるＣＴＲ（心胸廓比），及びＡＴＲ（大動脈胸廓比）を求め，これと年令，血圧，心電図，循環時間，呼吸機能，血清脂質，腎血漿流量等の諸検査成績及び予後との関係をしらべた．

結果：ＣＴＲ（心胸廓比）は0.51以上，ＡＴＲ（大動脈横径胸廓比）は0.21以上，ＡＴＲ（Ｌ）（大動脈長径胸廓比）は0.51以上をもつてそれぞれ病的の増大として判定すると，健康老年者においてはＣＴＲ0.45～0.55，ＡＴＲ 0.2～0.25，ＡＴＲ（Ｌ） 0.5～0.55の間に分布し，一方異常者ではＣＴＲ 0.55～0.65，ＡＴＲ 0.21以上，ＡＴＲ（Ｌ）0.51～0.60に分布する．① 年令との関係をみると，ＣＴＲ，ＡＴＲ共に各年令において異常者に増大をみるものが多いが，年令との間には一定の関係をみない．② 諸検査成績との関係をみると，a)血圧とはＣＴＲ，ＡＴＲは収縮期血圧，拡張期血圧及び脈圧と相関をもち，異常者で高血圧をもつものでは心計測値の大なるものが多いが，ＡＴＲ（Ｌ）は明らかな相関をみとめない．b)心電図所見との関係をみるため，心電図異常所見として心筋硬塞，冠不全，心筋障害，不整脈，ＰＱ延長（0.2秒以上），ＱＴ延長（Lepeschkin 値 120％以上）と心計測値を比較すると，ＣＴＲ0.51以上，ＡＴＲ0.51以上のものに心電図異常所見が高率であつて，運動負荷心電図の陽性者が増加するが，正常者においても心計測値の大なるものには運動負荷心電図陽性者がかなり高率である．一方心計測値の小なるものでも心筋硬塞，ＰＱ，ＱＴ時間の延長がみとめられる．c)循環時間（デコリン法）との関係は，15秒を正常限界とするとＣＴＲの増大と相関をみとめるが，ＡＴＲとの間には一定の関係をみない．d)呼吸機能として最大換気量50l/分，肺活量2500cc/回を正常限界とすると，ＣＴＲの増大と共に減少傾向がみとめられる．e)血清脂質との相関をみると，血清総コレステロール 250mg/dl，血清リポ蛋白比 β/α 3.0以上を異常としてみると，ＡＴＲ（Ｌ）とリポ蛋白比は異常者において相関がみとめられる．f)腎血漿流量との関係では，正常者ではＲＰＦ平均 354± 100.8 cc/分，異常者においてはＲＰＦ平均 304± 134.1cc/分を示し，年令及び血圧の上昇とともに減少するが，ＣＴＲの増大に伴なつてＲＰＦ350cc/分以下の減少例が増す．③ 予後との関係において，5カ年間の経過で予後を明らかにし得た心死は異常者 179例中18例（10％）であり，正常者77例中4例（5.2％）であつて，年令では70才台より高率となり，ＣＴＲ0.51以上のものに死亡例が多いが，ＡＴＲとの間には明らかな相関をみとめない．又心電図所見として，冠不全，心筋硬塞，心筋障害，運動負荷心電図陽性者に死亡例が多い．

以上我々は60才以上の老年者 256例の循環器機能についてしらべたが，健康老年者においても心計測値の増大と共に諸機能の低下が明らかであり，異常者において機能低下は更にいちじるしく，70才台より死亡例が増加する．

### 47．老年者における心疾患の調査研究　心電図とその臨床病理

東京都養育院付属病院内科
○常岡　健二，厚美　利行，飯塚　啓
飯塚　栖夫，飯島　仁，池田　一
久保冨美子，池田　隆夫，中島　昭

老年者における心疾患の実態把握の一環として，①老年者心電図の特徴を知り，②老年性硬塞の臨床ならびに病理観察を行ない，③冠動脈の硬化ないし狭窄・閉塞をうかがう手段として冠動脈造影法を試み，さらに，④老年者に多い食道裂孔ヘルニアの心電図への影響を検討した．

①60才以上男 509名，女 699名，平均年令それぞれ72才の1208名についてＥＣＧ検査および血圧測定を行なつた．ＥＣＧ正常なるもの男36.0％，女40.2％，年令別では男女ともに80才以上になるとこれが少なくなる．ＥＣＧ異常者は男64.0％，女58.8％，そのうち心筋障害（ＳＴ，Ｔ異常）は男39.5％，女41.9％，すなわちＥＣＧ異常に占める心筋障害の率は女性に多いが，これは女性に高令者が多いためと考えられる．心筋硬塞は36名，男16名（3.1％），女20名（2.9％）で男女ほぼ同率である．刺激伝導異常のうち，脚ブロック（主として右）が男

7.3%，女 7.4%と多いことが注目される．そのほかＰＱ延長，肺Ｐおよび低電位差が少数みとめられた．刺激生成異常では上室性 Exs が男 9.8%，女 6.6%と多い．心房細動は男 2.4%，女 1.5%．血圧との関連をみると，最大血圧の増加につれて心筋障害も高率となり，刺激伝導・生成異常は血圧増加につれて増加する傾向がある．最小血圧についてもほぼ同様のことが言える．

② 心筋硬塞は47名（男23名，女24名）．陳旧硬塞は37名，これは女子の高令者に多いが，女子のほうが寿命が長いためと考えられる．新鮮硬塞10名．部位別にみると，後壁および他との合併31名が圧倒的に多く，前壁および他との合併13名，側壁のみ3名である．死亡14名のうちの剖検例12についてＥＣＧ診断，造影剤注入による冠動脈の検索，および心筋病変の局在部位の比較検討を行なつた．3者はおおむねよく一致していたが，二，三一致しない点もある．後壁硬塞は右冠動脈，前壁硬塞は左冠動脈前下行枝，側壁硬塞は回旋枝の高度狭窄を呈しているが，他側の冠動脈の硬化も比較的高度で，しかもこれはＥＣＧには心筋病変として反映されない．次に主なる症例を示す．

症例1． 74才男，前壁中隔硬塞（陳旧）．左室肥大および$V_{1\sim3}$におけるＱをみとめ，左室肥大・前壁硬塞との区別が困難であつた．剖検上前壁中隔硬塞を確認したが，冠動脈造影では右冠動脈の中等ないし高度の狭窄があるに反し，左冠動脈前下行枝の狭窄はむしろ軽度であつた．

症例2． 72才男，後壁新鮮・側壁陳旧硬塞．標準12誘導では後壁硬塞のみを診断したが，剖検上後壁に新鮮硬塞，側壁にべんちをみとめた．冠動脈造影により回旋枝の完全閉塞と右冠動脈の高度狭窄があつた．

症例3． 83才女，心内膜下硬塞．ＥＣＧ上，Ⅰ・Ⅱ・$aV_L$ および $V_2$ の高度のＳＴ低下，$V_{3\sim5}$ のＳＴ上昇をみとめ，ショック症状つよく24時間後死亡．剖検上心尖より心底にわたる広範囲な心内膜下硬塞があり，血管造影では両側冠動脈入口の高度狭窄を呈した．

症例4． 67才女，後壁硬塞（新鮮→心室穿孔）．Ⅱ・Ⅲおよび $aV_F$ のＳＴ上昇，冠性Ｔ，ショック症状つよく，発作5日後死亡．剖検上後壁硬塞および心室穿孔，右冠動脈の高度狭窄と血栓形成があつた．

③ 冠動脈造影を10例に施行した．動脈カテーテルを大腿深動脈より挿入，先端を大動脈基部におき，76%ウログラフィン50〜60ccを5〜6秒で注入，0.5秒毎に10枚連続撮影した．現在のところ，手技がまだ充分でないため確実な診断根拠を云々する段階ではないが，ＥＣＧと造影成績を比較供覧すると，大体においてＥＣＧ所見を裏付ける冠動脈異常所見をえている．

症例1． 65才男，前壁硬塞（陳旧）．右冠動脈はよく造影されているが，左冠動脈は主幹のみしか造影されない．

症例2． 74才女，後壁硬塞（陳旧）．右冠動脈は全く造影されない．左冠動脈は主幹・回旋枝とも造影されている．

症例3． 40才女，慢性関節リウマチ．ＥＣＧ上 $T_{V_{1\sim4}}$ 逆転，$T_{V_{5\cdot6}}$ 平低，右冠動脈および回旋枝はよく造影されているが，前下行枝の末梢部の造影が不充分である．

④ 裂孔ヘルニア30例についてＥＣＧ所見との関連をみた．年令は70才16名（53.3%）が最多．ヘルニア嚢の大きさは径5cm以下12，6〜10cm12，10cm以上6名で男は1名のみ．ＥＣＧ所見として，ＳＴ，Ｔ異常，脚ブロックが比較的高率にみられている．ヘルニア嚢の大きいものを選び，食餌摂取およびバリウム服用直後のＥＣＧ変化を検討したところ，ＳＴ，Ｔ変化を増したもの35%，P-Ta すなわち心房負荷のあつたもの2名，そのほか心房ないし心室期外収縮4名，時針回転を示したもの2名などが注目された．

### 48．呼吸停止時心弾動図の研究

弘前大学大池内科
○大池弥三郎，小野寺庚午，今田 了治
松井 哲郎，神田 保男，大峯 英昭

安静呼吸時の心弾動図（ＢＣＧ）は，広く臨床的に用いられているが，その波形は呼吸の影響を受けて均一ではないのでその判定を誤ることがしばしばある．われわれはこの呼吸の影響を除外する意味で呼吸停止時においてＢＣＧを撮影し解析を試みた．また安静呼吸時ならびに呼吸停止時のＢＣＧに及ぼすＡＴＰの影響を追求した．

von Wittern 型 low-frequency table を用いて健康者即ち対照44例，高血圧72例，既往高血圧44例，低血圧22例，心疾患25例について，安静呼吸時及び吸気時呼吸停止期（Valsalva 試験）においてＢＣＧを撮影した．また健康者（対照）127例，高血圧53例，低血圧16例，心電図（ＥＣＧ）上の左肥大30例，右肥大23例，心筋傷害16例について，安静呼吸時及び呼気時呼吸停止期（Mueller 試験）においてＢＣＧを撮影した．更に高血圧・動脈硬化症計25例・心疾患5例について，安静呼吸時，吸気時呼吸停止期，呼気時呼吸停止期の順にＢＣＧを撮影

し，次にＡＴＰ10mgを静注し，５～10分後に再び同様の順にＢＣＧを撮影した．

呼吸停止時ＢＣＧの定性的解析にあたつては，Brown分類に基づいて考案したわれわれの分類法に従つた．定量的解析には主要波の振幅・振幅比・呼吸停止15秒間の変動率ならびにＥＣＧのＱ波からＢＣＧのH·I·J·K各波に至る時間の測定を行ない，更にわれわれが考案したCooper 変法に従つて，Ｉ・Ｊ・Ｋ各波の仕事量および効率の測定を行なつた．即ちＢＣＧの table の重量(10kg)と被験者の体重との合計をＭとし，測定しようとする波形の基準線における速度，つまり初速度を零と仮定し，その波形と基準線との交点よりその波形の頂点までに至る時間をＴとし，頂点より基準線に下した垂線の長さを加速度Ａとすれば，その波形の仕事量は $M(AT)^2/2$ で表わされる．効率は仕事量を時間Ｔで除して計算した．

吸気時呼吸停止期における高血圧，既往高血圧，低血圧のＢＣＧの各波の振幅は，HI·IJ·JK 共に吸気時呼吸停止期における対照のそれに比して明らかに小であり，有意の差が認められた．吸気時呼吸停止15秒間におけるおのおのの波の高低の変動は対照と低血圧とでは小であり，高血圧，既往高血圧では大であり，高血圧においては対照との間に有意の差がみられた．吸気時呼吸停止期ＢＣＧの各波の仕事量・効率を対照と各疾患との間で比較してみると，心内膜炎，大動脈弁閉鎖不全症において共に大であり，その他の疾患では共に小であつた．QH·QI·QJ·QK 時間は対照と各疾患との間で有意の差はなかつた．吸気時呼吸停止期にＢＣＧの悪化したものは，対照２例，高血圧８例，既往高血圧２例，心疾患４例であり，その病状は一般に重かつた．改善されたものは対照12例，高血圧26例，既往高血圧18例，低血圧７例，心疾患11例であつて，病状の比較的軽度の例が多かつた．

次に呼気時呼吸停止期における高血圧，左肥大，右肥大，心筋傷害のＢＣＧの各波の振幅は，ＨＩ・ＩＪ共に呼気時呼吸停止期における対照のそれに比して明らかに小であり，ＪＫは左肥大において特に小であり，低血圧では対照のそれと殆ど差はなかつた．呼気時呼吸停止15秒間におけるおのおのの波の高低の変動は，対照，低血圧，心筋傷害，右肥大では小であり，高血圧，左肥大では大であつた．呼気時呼吸停止期ＢＣＧの平均振幅比JK/IJ は，高血圧，左肥大，心筋傷害では対照のそれと比較して大であり，低血圧，右肥大においては差はなかつた．呼気時呼吸停止期ＢＣＧの各波の仕事量は，高血圧，左肥大，心筋傷害において対照のそれよりも小であり，低血圧においては対照のそれよりもやゝ大であり，右肥大においては対照のそれと差はなかつた．効率においては仕事量の成績と大体平行した．呼気時呼吸停止期ＢＣＧの QH·QI·QJ·QK 時間は各疾患の相互間で有意の差はなかつた．呼気時呼吸停止期にＢＣＧの悪化した例は，対照８例，高血圧12例，左肥大６例，右肥大２例，心筋傷害５例，低血圧３例であり，改善された例は，対照30例，高血圧症８例，左肥大６例，右肥大９例，心筋傷害５例，低血圧６例であつた．

次にＡＴＰ注射前後におけるＢＣＧの変化は，安静呼吸時にはほとんどみられなかつたが，吸気時及び呼気時呼吸停止期には，かなり多くみられた．その変化の大部分は，主要波の振幅の縮小と QH·QI·QJ·QK 時間の短縮とであつた．また，吸気時呼吸停止期のＢＣＧにおいては，Ｊ波の仕事量は，ＡＴＰを注射すると被験者の50%において減少した．Ｊ波の効率は30%において増加した．即ち安静呼吸時のＢＣＧにおけるよりも，吸気時及び呼気時呼吸停止期のＢＣＧにおいて，ＡＴＰの影響が比較的良好に記録された．安静呼吸時には，呼吸運動がＢＣＧに影響を及ぼすが，呼吸停止時においては，呼吸運動の影響が完全に除外される．従つて呼吸停止時のＢＣＧには，ＡＴＰのわずかの影響でも現われてくることになる．

以上のように，呼吸停止期のＢＣＧでは波形の定性・定量分析が容易であり，また波形の悪化・改善を知る上にも有用である．

**座長 順天堂大学教授 村上 精次**

**49．脳循環に関する研究（第10報）**

慶応義塾大学相沢内科
○相沢 豊三，五島雄一郎，長谷川恒雄
荒木 五郎，田﨑 義昭，滝塚 久志
後藤 文男，村松 文雄，渡部 良夫
神田 昭典，浜屋 昌一，関根 烝治
遠藤 政章，浜口 勝彦，森 皎祐
片山 哲二，村上 恵一，海老原進一郎
工藤 英子，塩入 礼子，秋山 実
若松 英男，高木 康行，佐々木吉之助
佐藤 信久，田村 武司，永野 志朗
中村 治雄，冨田 稔，堀 貞昭
伊藤 清昭

我々は従来より$N_2O$法を用い，人の脳循環諸量を測定し，殊に脳血管傷害の病態及び治療に関して検討を重ねているが，最近更に動物に実験的脳血管傷害を作成

し，その発生及び抑制の機序を追求した．また新たに登場した薬剤のうちモノアミン酸化酵素抑制剤と二，三の血管拡張剤及び代謝賦活剤の脳に及ぼす影響について$N_2O$法及びポーラログラフ法により検討した．

① 実験的脳血管傷害： この方面の実験は新たな研究領域として内外で試みられているが，我々は犬を用いて脳内に自家凝血細片を注入する方法を考案し，95%以上の確率で脳出血及び脳硬塞を作成し得た．この実験的脳血管傷害において諸種薬剤の本疾患に対する影響を観察し，すでに得られた人についての脳循環に及ぼす影響とを対比して従来の治療に対して新しい見地から検討を加えた．今回使用した薬剤は塩酸パパベリン，ニコチン酸，ヘキサメトニウム，テオフィリンエチレンジアミン，副腎皮質ステロイド，チトクロウムC及びクロールプロマジンである．実験方法は8〜15kgの成犬を用い上甲状腺動脈より頸動脈を介しカテーテルを脳底まで挿入，自家凝血片を注入し，おおむね24時間後より上記薬剤を1週間投与した後剖検した．$N_2O$法の立場からは，脳血流量及び脳酸素消費量の上昇をみる薬剤を有効としたが，動物実験においては剖検時における出血傾向，病巣の大きさ，病巣数等いずれも減少する方向をもつて脳血管傷害について発生阻止の効果を有するものとした．パパベリン，ニコチン酸及び $C_6$ はほぼ同一の成績を示し，病巣に対し出血傾向を減じ病巣の発生数を減少させた．

これは血管拡張作用によるものと考えられる．theophyllin ethylendiamine は病巣に対し直接の影響と思われる成績を得なかつた．チトクロームC投与群では病巣の大きさ，発生数ともに著明な減少を来たし，さらに新生血管の出現も認められた．副腎皮質ステロイドでは，出血の程度と発生数とを低下させ更に組織反応が少ない病像を呈した．クロールプロマジンは病巣の大きさ及び発生数を増加させたが，これは側副循環を抑制させるためと思われる．以上の結果からも人における脳循環の成績と一致し，パパベリン，ニコチン酸及びチトクロームCを脳血管傷害に使用することは妥当と考えられ，副腎皮質ステロイドは脳循環の上では影響を示さないが，動物実験からみると時期を選んで使用することも意義があろう．また脳血管傷害にクロールプロマジンを使用して代謝レベルを下げることは冬眠療法の応用として一つの考え方と見られるが，これは急性期を乗り切る手段として今後の臨床成績において検討すべきである．theoplyllin ethylendiamine は動物実験でも充分な成績は得られなかつたが，臨床的には髄液圧を下げ強心作用のあるところから，脳浮腫の軽減及び二次的な脳循環異常の是正という面に思いを致すべきであると思う．

② 薬剤の脳循環に及ぼす影響： i）モノアミン酸化酵素抑制剤； 本剤の内服では脳血流量及び脳酸素消費量の変化に一定の傾向がみられず，また降圧作用も明らかでなかつた．ii）アドレナリン様構造を有する末梢血管拡張剤； a) isoxsuprine hydrochloride（ズファジラン）．皮下注射群では血圧の低下とともに脳血流量の減少がみられた．脳酸素消費量には著変を認めない．内服群では血圧に変化はなかつたが，脳血流量及び脳酸素消費量の減少をみた．しかしいずれも推計学的には有意でない．家兎を用いたポーラログラフ法の実験でも脳血流量は著しく減少し，脳局所酸素濃度も低下した．b) nylidrin hydrochloride（アルリジン）． 皮下注射群では血圧の軽度の低下のみ認められた．2週間以上内服した群では，脳血流量及び脳酸素消費量が平均値において上昇した．ポーラログラフ法では脳血流量は不変か減少を示す．以上両剤が脳血管に対し拡張作用を有するとは推論できない．iii）チトクロームC； 脳血管傷害例に1〜4週間連続静注した前後では，脳血流量及び脳酸素消費量に有意の上昇がみられた．かゝる著しい脳血流量の増加と脳酸素消費量の増加は，いずれが一義的なものであるか解釈するに問題のあるところであるが，脳への酸素供給状態を改善するという方向に動いていると考えられる．しかしポーラログラフ法では，脳血流量はやゝ減少し，脳局所酸素濃度は変化しないという成績であるので，本剤の作用機序を充分に明らかにしえない．iv）ネオミノファーゲンC；本剤の成分のうち，システィンの脳代謝賦活作用に期待したが，脳循環諸量に変化なく，またポーラログラフ法でも著変をみない．

**50．脳血管性障害の研究 高血圧性脳出血における血管病変とその臨床病理学**

浴風会 ○亀山 正邦，大友 英一
関 増爾，篠原 恒樹

目的： 脳出血の発現に先行して，脳および全身臓器，ことに膵，副腎等に，小動脈の壊死（fibrinoid necrosis）が起こつていることをわれわれはさきに指摘した．高血圧例における動脈壊死の発生を臨床的に認知し得るならば，脳出血の予防のために，極めて有用であると考えられる．

方法： 浴風会における年令60才以上の老年者剖検例のうち，脳および全身臓器を病理組織学的に詳細に検索し得た 400例を無選擇的に抽出して，生前の臨床所見と対比した．

成績・考察：①脳出血例（中等大以上の脳出血）121例の90%には，脳内の小動脈に壊死を認める．動脈壊死の出現頻度は，基底核部64%，小脳26%，橋25%以下，側頭葉アンモン角，第二前頭回，帯回，第一前頭回，中脳，前頭葉眼窩面，延髄，頸髄の順である．しかし脳出血を全く認めない132例においても，基底核17%，橋4%，小脳4%等の順に，少数ながら動脈壊死の存在を認めた．即ちこのことは脳出血例における動脈壊死が，脳出血によつて起こつた二次的な変化ではないことを示す．②脳および他の臓器（殊に膵および副腎）の小動脈壊死の有無と，脳出血の有無とは有意の相関を示す（$P<0.01$）．即ち，脳出血例においては，出血の発現に先立つて，脳および他の臓器に動脈壊死が起こつている．③高血圧の程度と動脈壊死の出現頻度とをみるに，正常血圧および軽度高血圧例では25例中20%，中等度高血圧例110例中47%，高度高血圧例105例中60%である．即ち高血圧の程度が高度になるにつれて，動脈壊死の出現頻度は増加する傾向を示す．しかし中等度高血圧と，高度高血圧とにおける動脈壊死出現頻度の差は，統計学的には有意ではない．従つて動脈壊死の成因を，単に高血圧の結果とのみ，見做すことはできない．④脳出血以外に，動脈壊死がいかなる疾患或いは病変に合併しやすいかを検討した．慢性関節リウマチ，副腎皮質腺腫，種々なる原因による萎縮腎例等では，動脈壊死を合併する者が著しく多い．これに反し，癌，結核，心筋硬塞例等では動脈壊死を認めることが，むしろ少ない．高度の肺気腫，胆嚢炎，胆石症，糖尿病等の存在は，動脈壊死の有無と殆ど関係が認められない．⑤以上の知見を基として，老年者高血圧例の赤沈値を過去3年半にわたつて追究した．脳出血例においては，脳出血の発現以前に，赤沈値の異常促進する時期を認めることができる．この際血圧は，むしろ上昇傾向を示す．赤沈値の異常促進，血圧の上昇傾向という過程は，脳出血の発現を示唆する一つのcrisisと見做される．⑥高血圧を維持している時期，或いは血圧上昇期の赤沈値のうち，なるべく死亡時期に近いものをとつて，病理組織学的に検索された動脈壊死（脳および他臓器）の有無との関係をしらべた．動脈壊死を認める群では，動脈壊死を認め得ない群に比して，赤沈値の異常促進を示すものが多い．赤沈値2時間50mm以上の者では，49mm以下の者に比して，脳および他臓器の動脈壊死を起こしている危険が大きい（$P<0.01$）．⑦動脈壊死を有する脳出血例では，脳出血も動脈壊死も認めらない例に比して，赤沈値の促進を示すものが多い（$P<0.01$）．

結論：①脳出血例においては，出血の発現以前に，脳および他の臓器（膵，副腎等）に，動脈壊死の発生という異常なprocessが先行する．②動脈壊死の出現頻度は，必ずしも高血圧の程度とは並行しない．③慢性関節リウマチ，副腎皮質腺腫，種々な原因による萎縮腎等では動脈壊死の出現が高率である．④脳出血例では，出血の発現に先んじて，赤沈値の異常促進，血圧の上昇傾向という過程が認められる．⑤老年者高血圧例において，血圧の変動とともに赤沈値の変動を追求することは臨床上有意である．特別の原因なく2時間赤沈値50mmを超える者ではそれ以下の者に比して，脳および他臓器の小動脈に壊死を起こしている危険が大きく（$P<0.01$），ひいては脳出血を起こす可能性が大である．

## 51．肺高血圧症の研究（第5報）hypercapneaの肺動脈圧におよぼす影響

山口医科大学三瀬内科
○三瀬　淳一，阪口　竜平，森山　勝利
平間　宏，三宅　英一，木村　耕二
藤野　蔵，櫃本　裕三

hypercapneaの肺動脈圧昇圧についてはいまだ不明の点が多い．この究明のために68例の患者に4.5%炭酸ガスを吸入させ，肺動脈圧を主とする肺循環，呼吸機能の変化をみ，さらにmorphine（塩酸モルヒネ10mg筋注），neophylline（theophylline-ethylendiamine 250mg静注）投与の影響，ことに$CO_2$吸入時に及ぼす影響を観察検討した．

I．①正常者18例（心肺疾患のない回復期入院患者）では，肺動脈圧は有意の変化をみせず，その中間圧は平均−0.8（−5.4〜2.5）mmHgの下降を示したにすぎず，動脈血炭酸ガス分圧1mmHg上昇に対する肺動脈圧中間圧の変化度は平均−0.09（−0.91〜0.37）$\Delta PAm/\Delta Paco_2$であつた．楔入圧は平均−1.0（−5.6〜3.2）mmHgの下降を示し，したがつて圧勾配（PAm—WP）に有意の変化はなかつた．心指数は平均0.51（−1.71〜1.78）$l/min/M^2$の増加を，計算された肺血管抵抗（PVRI）は平均36（−96〜198）dyne・sec・$cm^{-5}$の僅かの増加にすぎなかつた．一方肺換気は平均2.2（1.57〜3.11）倍に増加した．以上のごとく正常者では肺血圧に有意の変化はみられなかつた．②慢性肺疾患24例（肺気腫14例，肺線維症2例，その他8例）では，肺動脈圧中間圧は平均4.4（−0.9〜18.7）mmHgの上昇を，その上昇度は平均0.47（−0.14〜2.34）$\Delta PAm/\Delta Paco_2$と軽度の

上昇がみられた．楔入圧は平均 1.2（－4.2～5.7）mmHgの上昇をみ，圧勾配は 3.9（－3.6～15.3）mmHgの増加であり，心指数は平均0.28（－1.3～2.74）l/min/M²の増加しかみられず，計算された肺血管抵抗は平均64（－155～278）dyne•sec•cm⁻⁵と軽度の増加であつた．一方肺換気は平均2.07（1.54～3.1）倍の増加を示した．以上のごとく正常者に肺血圧の変化がないのに比べて慢性肺疾患では軽度の上昇がみられた．しかし hypoxia 時におけるごとき比較的均一な上昇ではない．③心疾患26例（僧帽弁狭窄15例，閉鎖不全5例，その他6例などの左心不全）では，肺動脈圧中間圧は平均 5.9（－4.8～27.1）mmHgの上昇を，その上昇度は平均0.82（－0.6～3.40）$\Delta$PAm/$\Delta Paco_2$ と最大であつた．しかし楔入圧もまた平均 3.8（－1.2～11.4）mmHgの上昇を示し，圧勾配は逆に平均－1.1（－9.7～5.0）mmHgの減少であつた．このことは心疾患にあつては肺動脈圧の上昇は被動的のものであり，肺疾患の能動的な上昇とは異なることを示す．心指数は平均 0.4（－1.17～1.60）l/min/M² の増加しかなく，計算された肺血管抵抗は－164（－769～134）dyne•sec•cm⁻⁵ の減少であつたことは注目される．一方肺換気は平均2.38（1.65～4.29）倍と最大の増加を示した．また肺高血圧の著しい例，中間圧が50mmHg以上のものでは肺動脈圧上昇度が著しく大であり，均一性に乏しかつた．正常者，肺疾患，心疾患患者を通じて，以上のごとき肺血圧の変化は混合静脈血炭酸ガス分圧との間にも，動脈血のそれとほぼ同様な関係を示した．一方 $CO_2$ 吸入により血液酸素飽和度並びに分圧は上昇したので，この影響，さらにpH，その他の影響をも考慮検討した．

Ⅱ．① 心疾患9例に morphine を投与した結果は，肺動脈圧中間圧は，中等度以上の肺高血圧症例では下降を示し，平均で－1.5（－13.7～6.1）mmHgの下降を，楔入圧は平均－2.2(－12.2～6.2)mmHgの下降をみたが，圧勾配，肺血管抵抗には有意の変化をみなかつた．なお肺換気は morphine 投与により軽度の減少傾向があつた．次に $CO_2$ 吸入時の肺動脈圧上昇度は morphine 投与下における $CO_2$ 吸入においては更に増強し，肺血管抵抗は $CO_2$吸入のみでは減少したのに反して morphine 投与下 $CO_2$ 吸入では逆に増加した．② 慢性肺疾患9例に neophylline を投与した結果は，肺動脈圧中間圧は平均－1.6（－4.0～0）mmHgの下降を，楔入圧も平均－1.6（－5.7～2.2）mmHgの下降を示し，圧勾配，肺血管抵抗は殆ど不変であつた．一方肺換気は著明に増加した．$CO_2$ 吸入時に肺動脈圧中間圧は軽度上昇したが，neophylline 投与下，$CO_2$ 吸入では上昇度は明瞭に減少した．また肺血管抵抗は $CO_2$ 吸入で軽度増加したのに反して，neophylline 投与下，$CO_2$ 吸入では殆ど不変であつた．

Ⅲ．① $CO_2$ 吸入時の肺 compliance は，正常者（7例）で有意の変化をみせなかつたが，肺疾患（16例），心疾患（17例）では，有意ではないが減少の傾向（平均0.03l/cm$H_2O$ の減少）があり，肺動脈圧上昇との関連が検討されうるであろう．気道抵抗を主とする肺の機械的抵抗は有意ではないが増加の傾向がみられた．② 心疾患5例に morphine を投与した結果は，肺 compliance，機械的抵抗ともに変化を示さなかつた．しかし $CO_2$吸入時の抵抗は morphine 投与により有意ではないが，呼気時抵抗の減少傾向を示した．肺疾患6例に neophylline を投与した結果は，肺 compliance，抵抗ともに有意の変化はなかつたが，$CO_2$ 吸入時の呼気抵抗に軽度減少（平均－2.2cm$H_2O$/l/sec の減少）がみられた．

### △52．本態性高血圧症患者の病態に関する研究(第5報) 患者血圧の高さとその生活環境，臨床的諸所見並びに予後との相関

福島医科大学若林内科
若林 俊一，柳沼 保芳，五ノ井哲朗
森 聰，遠山 卓之，三橋 孝雄
国分 正三，渡部 徹也，荻生 千之
高橋惣右エ門，泉田 茂雄，五十嵐 勤
水野 章，赤羽 知二，伊藤 弦
鈴木 秀武，大越 和夫，佐藤 安一
中沢 譲二，笹川 道三，飯野 文夫

目的： 本症は幾多の未解決の問題を含んでいることは周知の通りであるが例を血圧の意義にとつてみてもことは頗る重大である．即ち従来我々は血圧の高さを頼りに本症を診断し，予後を考え治療を進めて来たのであるが，それは果して肯綮に当るものであるかどうか．たとえば血圧が高いということは，高血圧症の姿の単なる一面とする考え方は成り立たないか等は反省を要する問題の一つではあるまいかと考え検討を加えつゝあるが，この度はその一端の成績を報告する．

方法： 当教室高血圧診察室において約2年間観察せる本態性高血圧患者 200名を対象として，これが臨床的諸事項を推計学的に検討した．

結果： ①患者血圧の高さと素因の濃淡，総カロリ

一，脂肪，酒，煙草の摂取量，自覚症状の有無及びその強さとの間には一定の相関がない．たゞ経病年月日及び食塩摂取量との間には相関を証明した．② 血圧の高い群程眼底血管緊張を示す例が多いが血圧と緊張度との間には一定の相関がない．③血圧と眼底動脈硬化の有無並びにその程度との間には相関を証明する．④ 血圧の高い群程心電図異常を示す者の頻度を増すが，血圧と異常の程度との間には一定の相関がない．⑤ 血圧の高さと腎機能障害の有無との間には一定の関連がないが有障害者では血圧と障害の程度とは併行する．⑥ 血圧の高さと血清コレステリン量及びC/P比との間には一定の相関を証明しない．⑦ 治療に対する患者の反応及び予後は血圧の高低と必ずしも併行しない．

要約： 血圧の高低は常に患者の諸検査所見，自他覚症状，予後等と併行するものでないことを知った．即ち従来血圧の高さが過大に評価され，従つてやゝもすればこれを下降せしめることが治療の全てであるかに考えられ易い傾向については大いに反省を要するものがあると思われる．

### △53．本態性高血圧症の血清 cholesterol 濃度と臨床所見との比較

仙台市立病院内科　丹野　三男

目的： 高血圧，動脈硬化，血清 cholesterol 濃度の三者の間には密接な因果関係があるので，本態性高血圧症で動脈硬化に由来するいろいろの臨床症状と血清 cholesterol 濃度が如何なる関係にあるかを吟味し，その臨床的意義を明らかにせんとした．

方法： 350例の本態性高血圧症患者につき検査を行なつた．血清 cholesterol 濃度は Zak 法，糸球体濾過値（ＧＦＲ）は内因性 creatinine clearance，腎血漿流量（ＲＰＦ），腎血流量（ＲＢＦ）は paraamino 馬尿酸 clearance で測定し，ＰＳＰは15分値を用いた．

結果： ① 対照として血圧正常で心，腎，肝及び内分泌系に異常のない者を選んだ．血清総 cholesterol 濃度（以下血コと略す）は相当の幅があるが一般に年令の増加と共に上昇し，男は70才，女は50才以上は有意の差で高く，各年令共に女が男より高値である．② 本態性高血圧症の血コは対照と比較して男の20台を除いては性別，年令別共に有意の差で上昇している．男は20台から上昇して40台で最高となり以後漸次減少していく．女は60台が最高であるが年令的には有意の差はない．又性別では20，60，70台では女は有意に高値であるが，他の年令では差はない．③ 最高血圧が高くなると血コも上昇の傾向にあるが，両者の間には統計的に有意の相関々係はない．最低血圧についても同様な結果であつた．④ 心臓肥大のあるもの，心筋障害のあるものは，ないものに比し血コの上昇傾向を認めるが有意の差はなかつた．⑤ 肥満者は血コ上昇の傾向があるも統計的には有意の差はない．⑥ 眼底に変化のある例はない例に比較して血コは高く，又ＫＷの程度が進むと共に血コも上昇の傾向にあり，特に第３度では著しかつた．⑦ ＰＳＰ，残余窒素と血コとの間には相関々係はない．又ＧＦＲと血コとの間にも関係は見出せないが，ＲＰＦ，ＲＢＦの減少する程血コは上昇して両者の間に逆相関々係がある．ＦＦについても逆相関が成り立つ．⑧ 遊離 cholesterol も高血圧症では対照より上昇しており， 又総 cholesterol に対する比も高い．⑨ 脱 cholesterol 剤使用前後の血コを比較すると減少，不変，上昇と一定の傾向はない．しかしながら血圧が下降し心電図所見，腎機能の改善する例では血コも減少の傾向がある．

断案： 以上の成績から高血圧症の血コは対照より上昇しているが，眼底所見，ＲＰＦ，ＲＢＦ等を除いては各臨床所見と必ずしも相関々係はない．又脱cholesterol剤で血コが減少する例では，臨床所見の改善も認められる．

### 54．本態性高血圧症における下垂体副腎系の機能

新潟大学西川内科

○西川　光夫，屋形　稔，竹本　吉夫
菅原　真，会田　正道，坂内　昇
後藤　省三，植村　末哉，佐々木英夫
丹田　稔，堀　新二，勝又　黎子
青木　和夫，草間　光俊

本態性高血圧症において血中副腎皮質ホルモン濃度の増加傾向が報告されるが，高血圧と副腎分泌の関係の本態は未だ明らかでない．我々はこの関係を再検討する目的で 17-OHCS の血中濃度，尿中排泄量及び尿中ＡＣＴＨを測定し考察した．

血中 17-OHCS 濃度を年令別に分類すると，血圧正常者では若年者平均11γ%に対し50才前後13γ，60才15.4γ，70才15.5γと次第に増加の傾向がある．cortisol を体重毎kg 1㎎を30分間に点滴静注してその後の血中からの消失速度は若年に比し老年は遅延し，その半減期は若年 122分，50才前後 163分，70才前後 188分である，従つて高令になると分泌された 17-OHCS は長く血中に留まり，血中濃度は上昇の傾向にあり，年令と共に平均濃度が上昇するのもこれに基因すると言える．しかるに高血圧者の血中濃度は各年代共に血圧正常者に比し高く，若

年平均20.7γ，50才前後17.3γ，60才17.8γ，70才17.8γであり，特に50才以前に高い傾向があり，30，40γという異常高値も稀でない．このような若い高血圧者の血中濃度は常に高いのではなく日差変動が著しく，従つてat randomに測定した場合，日によつて30，40γという高値に遭遇することになる．何故このように変動が激しいかを次の事項から検討した．

reserpin 1日1mgを4～6週間投与すると，17-OHCS 濃度は全例正常範囲に低下し異常高値は見られなくなる．しかるに benzothiazide 系降圧剤の4週間の投与では，血圧は全例正常範囲に降下したに拘わらず 17-OHCS 濃度は必ずしも低下しない．又，高血圧者の尿中ＡＣＴＨ量は測定65例中11例，即ち約1/6の症例が正常範囲をこえて高い．若年高血圧例を増せば更に異常高値を示す例が多くなるものと考えられる．cortisol 体重毎kg 1mgを点滴静注すると1～2時間に亘つて血圧は最高最低共に降下の傾向が見られる．cortisol が下垂体副腎系を抑制することは周知の事実であるが，以上の事実は視床下部において血圧中枢に対しても抑制効果を示すものといえる．

以上から高血圧者，殊に発症初期に血中 17-OHCS 濃度の変動が強く異常高値を見ることがあるのは，間脳視床下部の不安定に基因するＡＣＴＨの不規則な分泌亢進，ひいては副腎分泌の増加によるものであり，一方高令になるにつれて血中濃度が上昇するのは 17-OHCS の消失速度の遅延によるものといえる．従つて一般老年高血圧者においては，以上の2因子の組合せによつて血中濃度が規定されているといえる．

以上は血中濃度に関してであるが，17-OHCS の尿中排泄量は血圧の高低による差が見られず，いずれの群も年令と共に減少する．高血圧者の血中濃度は高いに拘わらず，尿中に出ない理由は目下不明である．17-OHCS を遊離型とglucuron 酸結合型に分けて測定して見ると，抱合機転に差がなく，遊離型の尿中排泄も両群ほぼ同様であり，結合型の尿中排泄が高血圧者で障害されている成績をえているが，その機序に関しては今後の検討にまちたい．

## 55．新しい降圧薬の臨床的薬効分析法とその基礎になる二，三の問題

千葉大学第二内科
斎藤　十六，〇渡辺昌平，茂又　真祐
稲垣　義明，富井　信明，徳政　義和
勝呂　清，木下　安弘，浪川　素
木川田隆一，三橋　駿一，岩井　忠志
小川　道一，宮内　法城，宇佐美暢久
小野清四郎，中村　仁，和田　康敬
野口　徹男，野呂　忠慈

A．自律神経ブロック性降圧薬，ならびに thiazide 系の薬物を高血圧症 120例に用い，教室慣用の心・脈管力学的分析を行なつた．① 心拍量の減る場合（節ブロック性および thiazide 系）と抵抗関係の減る場合（Rs, hydrazinophthalazine, guanethidin, protoveratrin）とに大別しうることを確めえた．これらの数値を，可及的，尋常に近づける薬量を至適量とした．これは，ほとんどつねに最大耐容量より少なく，最大耐容量における力学的数値は，ふたたび異常の度を増す．② 薬物使用前の高血圧症 294例からえた脈管力学的数値を，Wezler らの手法で，W.R. Hess のいう3群の自律神経緊張型に分類した．若年性には，Ergotrop が多く，中～壮年性には，Histiotrop が多い．③ 至適量のあたりでは，諸循環力学的因子の尋常化とともに，自律神経緊張表示が尋常化する傾向にある．最大耐容量のあたりになると Histiotropに傾くことが多くなる．たゞし，薬物の種類により多少の差がある．④ 高血圧症 360例につき，各降圧薬の至適量のあたりで，Schellong のテストを行ない，条件の充分な例の成績を Dern 法で分析した．副交感神経緊張をきたす薬物（protoveratrine, Rs)は，ＭＡＯＩと同様，Dernの散点を第二象限に置かせる．正交感神経節を，ブロックする非対称性4価アンモニウム化合物および二，三級アミン性降圧薬では，第一象限に集まり，中枢，神経節および末梢における作用機序の大半に，正交感神経緊張を抑制する hydrazinophthalazine，正交感神経節後線維終末を抑制する guanethidine は節ブロック薬の型をとる．thiazide 系は protoveratrine と節ブロック薬の中間形式を示す．⑤ 以上の結果から，降圧薬による自律神経緊張表示の変化が，立位性血圧低下の変化方向および性質を左右すると考えられるゆえ，Hochrein の定義にもとづいた自律神経緊張異常症39例，対照として尋常5例をえらび，Duesberg-Schroeder のいう起立性血圧下降調節様式と自律神経緊張表示との関連をしらべた．方法は，Hess の自律神経緊張判定法，メコリール テスト，Manoiloff-Kröll 法によつた．結果の判定には，第13回日本循環器学会関東地方会で，われわれが発表したところに従い，起立

のさい心拍量 Vs の減りが，−65％以上に達する異常な Anspannungsniederdruck をA，65％に及ばないものをaとした．Manoiloff 反応と起立性低血圧調節型との間には，明らかな関係をみない．心・脈管力学的にみた自律神経緊張表示のうち，Ergotrop においては，Aを示す率が多い．反応型を示すメコリール テストでは，関係がさらに明らかである．すなわち，Ⅱ型をとる尋常例では a を示すが，他の異常型をとる例では，すべての型にAをみ，Ⅰ型において，もつとも高率である．われわれのいう Ⅱ′ 型では，起立性低血圧調節の型がいろいろである．たゞし，反応素地の表示は，反応型をかならずしも規定しないようである．

B． 大動脈硬化症をもち，または，もたない高血圧症15例と尋常5例について，立位第1斜位における上行大動脈壁の拍動および Heckmann のいう G点でえた Eky 曲線と，血行力学的数値とどのように関連するかを調べた．① こゝで観察した症例にかんするかぎり，脈波速度C，脈管容積弾性率 E′ およびいわゆる脈波伝達による遅延時間 Vz が尋常を上まわる例でも，Heckmann のいう G点における大動脈の硬化型を，かならずしも示さなかつた．また，体位による差異も特殊的ではなかつた．すなわち，この場合，Eky 曲線は局所の rigidity を表現し，脈管力学的数値は，風洞系全体の平均値を表わすと考える．② 大動脈壁の振幅を規定する因子を知る目的で，大動脈拍動の実長と，同時に測定した心・脈管力学的数値との関連を推計学的に調べた．心房細動を伴なつた高血圧性心疾患で，振幅と循環数値の関係が，近似的に一次回帰式 $Y=a+bX$ で表わされうると仮定し，相関係数 r およびa，bを調べた．r および b の数値から，縮期圧（r＝ 0.6），脈圧（r＝ 0.7），心拍量（r＝ 0.9），駆血期 ATZ（r＝ 0.8）については，正の相関がみられた．しかし，弛期圧，平均血圧，末梢流血抵抗，脈管容積弾性率および脈波速度では明らかな関連性がなかつた．

C． 健常および循環疾患46例の Fick-Cournand 法，ならびに同時に測定した Wezler 法，B-R 法による分時送血量の平均値は，それぞれ5.37（F.C.），5.42（W.），5.80（B.-R.）l/min であり，後二者の Fick 値との差の平均値，ならびに標準偏差は Wezler 法が＋0.05，±1.03 l/min，B-R 法が＋0.43，±1.78l/min であつた．健常および本高症 124例における Wezler 法とバリスト法（Starr 式の大動脈断面積はX線キモによつた）による分時送血量の比較は，それぞれ4.36（W.），4.15（S.）l/min，差の平均値−0.21，標準偏差±1.51l/min であり，Warner 法と Wezler 法による心拍量の比較では，それぞれ38.2（Wa.），31.6（We.）ccで，差の平均値＋6.6 cc，標準偏差±10.7ccであつた．

### △56．高血圧症の長期管理並びに治療成績

横浜警友病院内科
山岡 三郎，和久井伸彬，三富 和郎
坂口 文子，牧野 弘毅，阿部 道夫
能勢 亨，押小路忠雄
同眼科 大島 勇一，林 正雄

昭和31年来，警察官並びに県庁職員のうち40才以上で，2回以上測定した血圧が 160〜90以上の者に対し，引続き健康管理を行ない，その一部及び一般外来患者に各種降圧剤並びに脱コレステロール剤による治療を行なつた．今回は血圧，眼底所見，血清コレステロール（(Zack-Henly 法）以下血コと略す）一部のものに行なつた脳循環成績等を報告する．

成績： ①各年度別の高血圧者の年次別の推移を見るに，初年及び2年度群は全体の10.2〜10.5％に及んでいるが，翌年は激減して僅か0.6％〜1.2％となる．3〜4年経過すると，初年度群では3％に増えて来るが，2年度群からは，増加を見ない．3年度以降の群は，新規発生も 5.6〜 6.3％位となり，いずれも翌年以後は 0.2〜0.4％位に留まつている．即ち極めて初期の高血圧者の健康管理を厳重に行なうことにより殆ど大部分のものは正常値にかえり，以後の進行を食い止め得るもののようである．② Kety，Schmidt，相沢氏変法 $N_2O$ 法による脳循環代謝を30例について行ない，かつその中 K.W. IIa 以上の10例には6〜13月加療後，検査を行なつた．高血圧者群は健康青年に比し，脳血流量は47.2 ccと減少し脳血管抵抗は2.78と上昇したが，脳酸素消費量は著変を認めなかつた．K.W. 分類と脳循環諸量との相関を調べると，脳血流量は K.W. O型は53.0，Ⅰ型は46.0，Ⅱa 型は48.2，Ⅱb 型は 44.9 と次第に減少し，脳血管抵抗はそれぞれ 2.10，2.59，2.92，3.20 と増大し，脳酸素消費量は3.75，3.96，3.71，2.33と減少した．なお K.W. 及び網膜中心動脈圧と脳血管抵抗との相関を見るに，前2者の悪化に伴ない後者の増大するものが多い．降圧剤並びに脱コレステロール剤による加療後の脳循環諸成績は，7例が不変又は好転し，3例が悪化したが，この3例中2例は後で脳出血を起こしている．経過観察中死亡した3例は，全例の平均値に比し脳循環血量は35.1ccと減少し，血管抵抗は3.64と上昇し酸素消費

量は2.46と著明に減少している．以上の成績より予後の悪い者は，いずれも脳酸素消費量は著明に減少しており，特に経過と共に悪化していることは，注目すべき所見である．その剖検所見としては，全身各所の動脈に細小動脈に至る迄，種々の程度の硬化像が見られ，又脳内各所に軟化巣が認められた．③　2週間の食餌療法により降圧効果の見られない者及びK.W. Ⅱ型以上の者には，最長5年間，各種降圧剤を投与した．最高，最低血圧は頭初の3～6月迄に大部分は所期の如き1～2割程度の降圧が見られ，以後は殆ど変動が見られない．血圧の高い者の方が降圧効果も顕著であるが，少数は頑強に降圧剤に反応しないものもある．眼底血圧もほゞ同様な経過を示すが，全身血圧ほど変動は著しくない．K.W. 分類に関しては，Ⅱa 迄は好転を示すものが少数あるが，一般には殆ど変動は認められなかつた．④　リポスタビル1日6錠を3～21カ月投与し，投与前血コ平均 246 mg/dlが，投与後は最初の3月に著しく低下し，平均 216，6月後は 205となり以後は12月 207，21月 195とほぼ同値を持続していた．投与前，高値を示していた者ほど降下も著しい．デリトール投与例は，未だ症例が少なく，期間も最長10週であるが，投与前平均 330mg/dl，投与2週後 276mg/dlと著しく低下したが，以後4週 276，10週229mg/dlとなり極めて緩慢な低下乃至不変であつた．⑤　脳血管障害による死亡例は，現在迄14名である．その臨床症状としては，最高血圧 160以下，最低血圧100以下は僅か1名（クモ膜下出血）であつた．網膜中心動脈圧も最高血圧80以下，最低血圧50以下では死亡者を見なかつた．K.W. 分類で，Ⅰ型が3名，Ⅱ型が11名となつている．最高血圧は低くても，最低血圧が 100を越している者から死亡例が見られる．従つて集団スクリーニングとしては血圧 160～ 100以上を注意し，かつ経過を追つて脳循環成績を調べることが，予後の判定に重要であろう．

**57．岩手県下農山漁村の血圧研究（第9報）水稲単作地帯ならびに山村酪農地帯農民の血圧，食餌，血清脂質の比較**

岩手医科大学第二内科
○木村　武，対馬　光雄，中村　良雄
牧野　敬一，湯村　緑朗，久保田了康
小野寺　稔，澤野　昭吾，鈴木　茂
太田　稔，是川　隆一，佐藤　一俊
小笠原　寿，工藤　穣，半田　輝雄
照井　孝臣，佐藤　允子

目的：　脳卒中死の主因たる高血圧症の成因探究のため，岩手県における脳卒中多発地帯である北上川流域の水稲単作農村の都南村（A村）と，これに反して脳卒中死亡率の少ない食生活条件の異なる山間酪農稗食地帯の岩泉地区（B村）について，主として血圧，食餌内容，血清脂質について比較検討した．

調査対象・方法：　A，B村民については，当教室で実施した集団検診の際集まつた住民（A村農民 7,831名，B村農民1,783 名）について血圧測定を行ない，この中20～69才の男女 453名を無作為に抽出し採血した．この他，都市住民として，自衛隊員（C集団）20～29才男子36名，都市バス従業員（D集団）20～39才男子39名の健常者を選び採血し血清脂質を測定した．血清脂質の測定法は，血清総コレステロール（以下コと略す）はZuckerman-Natelson-太田変法により，リポ蛋白分画比（以下リポ比と略す）は濾紙電気泳動法で，また血清脂質燐は，Gomori 変法によつた．栄養調査はA，B村では国民栄養調査法に従い当該地域住民の世帯数10，延人員成人換算56人の3日間の摂取食餌量を，C，D両集団では，対象者に3日間の摂取食餌量を所定の用紙に記入せしめ集計調査した．

結果：　①昭和34年度の中枢神経系血管損傷による死亡率は，全国平均 153(人口10万対)，岩手県 204，盛岡市 169に比し，A村 303は非常に高く，これに比しB村 144は，極めて低い．高血圧検出率は，年令，性別にみると，男子では，A村はB村に比し，20台(A15.2%，B 3.4%)，30台(A13.2%，B 4.7%)，40台（A28.0%，14.0%)，50台(A41.7%，B36.0%)にて高い検出率をを示しているが，60台では，B村の方が高い（A46.6%，B52.6%)．女子でも，30台(A14.2%，B13.0%)，40台（A28.9%，B24.6%）ではA村の方が検出率大であるが，その他の年代ではB村の方が大である．即ち，A村では青壮年層の高血圧検出率が高く，B村では比較的高令者のそれが高い傾向がみられた．②　栄養調査；　摂取総熱量は，A，B村共近似しており（A2,222 Cal，B 2,119Cal)，D集団（2,044 Cal）も同様であつたが，C集団(3,311 Cal）では高カロリーを認めた．蛋白摂取量は，A村（71.9g)，B村（86.8g）で，蛋白源は主として植物性であり，B村（68.3g）は，A村（44.2g）に比して摂取量が多い．脂肪では，一般に都市住民（C集団39.2g，D集団31.9g）に比して，農村民（A21.9g，

B 22.4 g）は摂取量が少ない．脂肪においても，B村はA村に比し，植物脂肪の全脂肪量に対する比率が大である（A 62.1%，B 80.8%）．含水炭素は，A村（434 g），B村（443 g）共に大差はない．Ca, FeはB村（563mg, 50.8mg）は，A村（349mg，19.8mg）に比して高く，ビタミンA, $B_1$ $B_2$, C, パントテン酸，食塩摂取量は，共にB村（3270IU, 1.32mg, 1.22mg，104mg, 12.0mg, 40.5 g）は，A村（1235IU，1.02mg，0.63mg，38.3mg，4.92mg，34.7 g）に比し多かつた．③ 血清脂質測定値；A村農民 361名（男 172名，女 189名）の血清コ濃度は，20～39才台にて，A村男 152.4±29.8mg/dl，女 150.4±29.3mg/dl, B村男156.6±42.3mg/dl, 女 152.9±45.1mg/dl, 40～59才台では，A村男 160.8±30.5mg/dl，女 171.3±33.1mg/dl，B村男 149.1±50.9mg/dl，女 158.7±38.8 mg/dlであつた．血清脂質燐は，20～39才台では，A村男 11.1±2.99mg/dl，女12.4±3.49mg/dl，B村男11.0±3.68 mg/dl，女 11.5±3.51 mg/dl であり，40～59 才台では，A村男12.1±3.97mg/dl，女13.1±3.43mg/dl，B村男11.5±3.42mg/dl，女12.2±2.74mg/dlであり，リポ比は20～39才台では，A村男2.49±0.43，女2.36±0.28，B村男2.43±0.40，女2.23±0.44，40～59才台では，A村男2.59±0.31，女2.84±0.47，B村男2.55±0.71，女2.53±0.76であつた．以上の各脂質濃度ならびに分画比は，A，B両村間にて推計学上有意の差は認められなかつた．次に，20～39才男子正常血圧者の農村民と都市住民の血清肪質を比較すると，血清コは，A村 152.4±29.8mg/dl，B村 152.0±46.6mg/dl，C集団 157.0±30.3mg/dl，D集団 168.0±25.6mg/dlで，農民に比し，都市住民が高値を示し，推計学上，A村とD集団間に5％の危険率で有意の差が認められた．血清脂質燐は，A村 11.1±2.99mg/dl，B村10.8±3.61mg/dl，C集団14.6±2.06mg/dl，D集団13.1±3.09mg/dlであり，A，B両村民は，C，D集団に比し，それぞれ5％の危険率で低値を示した．また，リポ比はA村 2.39±0.46，B村2.35±0.44，C集団2.45±0.28，D集団2.57±0.37で，同様に都市住民が高値を示していた．

結論：　水稲単作村と，山間酪農稗食村間の脳卒中死亡率の差の誘因は，肪脂摂取量ならびに血清脂質濃度に関係するものでなく，食餌習慣の質的な相違，即ち，水稲単作村の白米摂取一辺倒に対して，山間酪農稗食村においては，ビタミン類，パントテン酸，植物性脂肪を多量に含有する麦，稗，馬鈴薯，豆類，牛乳等を多く摂取しており，この相違点が，その原因の一端を演ずるものと推察した．

### 58．実験的動脈硬化症に関する研究　ラノリン及び中性脂肪飼育家兎の血清脂質代謝

日本大学大島内科

○大島　研三，八杉　忠男，高橋　隆熙
三谷　純，新美　毅

目的：　第 57 回本会講演会で，演者らは血清 low density lipoprotein の分析の結果から動脈硬化症例では $Sf_{0\sim400}$ lipo-protein 特に中性脂肪の担体である $Sf_{20\sim400}$ lipoproteinの増量が重要であることを指摘し，動脈硬化の進展に関与する factor として cholesterol と共に，中性脂肪の意義も重視すべきであると強調した．この提案を明瞭にするため家兎に中性脂肪飼育を行なつたが，これにより大動脈に plaque の出現が認められた．その光学顕微鏡的観察で組織の脂肪沈着，石灰化，破壊等が認められた．又他にその初期像と考えられる変化もある．この組織像の詳細は19回日本循環器学会関東地方会で報告したが，今回その家兎の血清脂質について生化学的検索を行ない中性脂肪の atherogenesis の追究と共にラノリン飼育家兎の血清脂質の態度について比較検討を行なつた．

対象：　体重 2～3 kgの雄性家兎を対象として18羽を正常群，16羽に局方ラノリン1日 3 g毎日90日間経口投与しこれをラノリン飼育群とし，うち 6 羽にheparin-Na 各 5 mgを週 2 回全期間を通じて静脈注射しこれをラノリン-ヘパリン飼育群とした．又他の 7 羽に水素添加ヤシ油 1 日10 gを150日間経口投与し，これを中性脂肪飼育群とした．これは完全に植物油のみ投与じたもので cholesterol の摂取は全くない．以上各群は 1 日約 500 gの「おから」を主食とした．

方法：　血清脂質の測定は，血清 lipoprotein を超遠心法，血清 cholesterol は Zak の文部省動脈硬化班研究標準変法，分画採取した lipoprotein の脂質構成は総脂質を酸化滴定法，燐脂質をアレン氏法，cholesterol を Kanter らの法で求め，中性脂肪はその差引きにより計算した．又外因性 clearing factor は稀釈ミルク清澄能をもつて表わした．

成績・考案：　飼育各群の血清 lipoprotein 及びcholesterol の平均値及び標準偏差を表で示すが，一般に正常家兎では $Sf_{20\sim400}$ lipoprotein は極めて少量しか血中に存在せず，その low density lipoprotein の殆どが $Sf_{0\sim20}$ lipoprotein である．ラノリン飼育群は $Sf_{0\sim20}$，

$Sf_{20\sim400}$, cholesterol 共に正常群に比し著明に増加しているが，中性脂肪飼育群では$Sf_{0\sim20}$, $Sf_{20\sim400}$ lipoprotein共に中等度の上昇をみる．いずれにしても動脈硬化出現の際は $Sf_{20\sim400}$ は著明な上昇を示す．一方ヘパリンが動脈硬化発現及び高脂血症を抑制するか否かについて諸家によつて多くの報告があるが，これを検討するための演者らの実験では，ラノリン群とラノリン-ヘパリン群との間で血中脂肪値に殆ど差がない．又組織像でも特に動脈硬化の出現を抑制させたとも思われない．又ヒトの血清 lipoprotein はヘパリン投与によつて $Sf_{20\sim400}$ 値より $Sf_{0\sim20}$値に向い強い shift をうけるが，家兎のヘパリン投与実験では次の表の如く正常群，ラノリン飼育群共shift がみられない．このことは正常群では heparin-lipoprotein lipase 系の作用をうけるべき $Sf_{20\sim400}$が殆どないということで説明できるがラノリン群では $Sf_{20\sim400}$ の量も極めて多く，これが shift をうけぬ理由は家兎にヘパリンにより活性化されるべき lipoprotein lipase の enzym protein 系の欠陥，又はヒトの lipoproteinに比してその脂質構成が異なるためであろう．この解明には直接家兎の lipoprotein の脂質構成の検討が，必要である．次の表は各群及びヒトの各級lipoprotein脂質構成を示すが，ラノリン飼育群で，中性脂肪担体の$Sf_{20\sim400}$ lipoprotein中に cholesterol が多く中性脂肪の少ないことが注目される．ヒトのそれと比較すると $Sf_{20\sim400}$ に著明な差をみる．これは正常と異なる lipoprotein の出現を示しヘパリンによる lipoprotein の shift の起こらない理由もうなずける．一方中性脂肪飼育家兎の脂質構成では，ラノリン群に比し著明な差がある．即ち各級 lipoprotein 共中性脂肪の占める割合が大で，特に $Sf_{20\sim400}$ に顕著である．ヒトのそれと比較すると $Sf_{20\sim400}$ が近似した値をとる．以上ラノ　群では中性脂肪の減少が lipoprotein lipase の作用をうけぬ理由も明瞭だが，更に裏付けすべくその清澄能を検討した． clearing activity ではミルクを基質とした場合，ヒトと家兎共清澄能を有しヒト血清の方が強い．家兎ラノリン脂血清を基質とした時，ヒトのヘパリン投与血清も殆どその清澄能が発揮できない．これはラノリン群の $Sf_{20\sim400}$ 中に lipoprotein lipase の作用をうけるべき中性脂肪成分のないことを示す．つまりラノリン飼育家兎の実験的動脈硬化症では本質的にヒトの lipoprotein とは性状が異なり，その脂質構成で cholesterol が大部分である点から考えれば家兎の実験的動脈硬化は完全な atheroma であり，初期の plaque 中に cholesterol が大量に証明される事実も理解できる．又 linol 酸や脱 cholesterol 剤投与に際してヒトに投与した時より動物実験の方が有効であるという成績も理解しうる．又ヒトに近似した lipoprotein 代謝を観察するためには中性脂肪飼育がより適当な実験的動脈硬化症の研究になろう．

総括：　中性脂肪飼育家兎の脂質構成で $Sf_{20\sim400}$中の中性脂肪が増量し，ヒトの動脈硬化症例のそれに近似したがラノリン群では cholesterol が多く，atherogenesis が中性脂肪にあることを追究した．以上動脈硬化の進展と血清脂質代謝の研究に中性脂肪の意義は極めて大である．

追加　東京医科歯科大学島本内科　　島本多喜雄

動物脂肪の経口投与はヒト及び動物で急性血管内皮の一過性腫脹と，栓球の内皮への粘着を主徴とする血管内皮反応を起こす．この作用を各種脂質を用いて家兎で調査してみると，コレステロール毎kg 1 gラノリン及びバター毎kg 5 gで起こり，大豆油毎kg 5 gで起こらない．飽和脂肪酸 butylic acid 及び stearic acid 毎kg 1 gでは起こるが，不飽和脂肪酸 linoleic acid及び oleic acid では起こらない．私は動脈硬化成因にこの事実を重視している．

### 59. 動脈硬化症に関する研究

金沢大学第二内科

○村上　元孝，関本　博，辰口　益三
安田　義顕，益田　澄夫，松本　和之
品川　俊男，元田　憲，池島　仡洲
村上　政夫

数年来，動脈硬化症の成り立ちを，heparin-lipoprotein-lipase 系の欠陥にあると仮説のもとに種々実験を行なつて来たが，今回は主として lipomobilizing factor に関する成績， lipoprotein lipase 生成にあたつて必要とされている血清因子についての成績を報告する．

方法：lipomobilizing factor の作製は Seifter の方法によつた．lipomobilizing activity の測定は昨年度報告の如く，lipoprotein lipase への抑制力から測定した．lipoprotein lipase 生成にあたつて必要とされている血清因子，co-factor の測定は，まずラット心臓或は脂肪組織の homogenate より aceton powder を作り，一定量のヘパリン，人アルブミン，$CaCl_2$ をふくむ 1 % 中性脂肪液で，被験血清及び上述の aceton の powder の $NH_4OH$ 抽出液を incubate し，生じた glycerol を

測定して算出した．

成績：①冠疾患，脳血管傷害，高血圧例では，血清の lipoprotein lipase 抑制力が強力である．この lipomobilizing activity と血清 β-リポ蛋白値，コレステロール値の間には正の相関が，血漿ヘパリン値，内因性清浄能と lipomobilizing activity の間には負の相関がみとめられる．またこの活性と血清燐脂質，中性脂肪，総脂酸，遊離脂酸の間には相関はみとめられない．②先きに，演者らはラノリン投与家兎に lipomobilizing factor を投与すると，2カ月半で極めて高度の動脈硬化を作り得ることを報告したが，今回は3～4週の変化を報告する．ラノリン，lipomobilizing factor の併用群では，lipomobilizing factor 単独投与群，ラノリン単独投与群に比し，血清コレステロール，β-リポ蛋白，燐脂質，中性脂肪の増加は遙かに顕著で，lipomobilizing factor 単独投与群では，ラノリン単独投与群に比し，コレステロール，β-リポ蛋白の増加はやゝ軽微であるが，燐脂質，中性脂肪に殆ど差は認められない．この際の大動脈のアテローム形成はラノリン単独投与群では8例中1例に軽微なものを認め，lipomobilizing factor 単独投与群では9例中2例に軽微な変化をみとめ，ラノリンと lipomobilizing factor 併用群では4週では4例全例にかなり著明なアテローム形成をみとめた．また冠動脈にも殆ど閉塞に近いものがみとめられた．なお，lipid mobilizing factor 投与群にもかなりの冠硬化がみられ，lanoline 単独投与群にはみとめられなかつた．③ co-factor としての活性は年令の進むとともに漸次減少するが，特に動脈硬化性疾患に特に低値を示すとの成績は得られなかつた．heparin-lipoprotein lipase 系列の中，動脈硬化性疾患では，ヘパリン値は減少し，内因性清浄能は低下し，lipomobilizing activity が高値を示しているにかゝわらず，co-factor のみが異なつた態度を示すことは興味あることである．④ β-リポ蛋白，脳抽出液，心臓抽出液，アルブミンで免疫操作を行なつた前後の血清 β-リポ蛋白の変化をみると，いずれの免疫操作によつても多少ともβ-リポ蛋白値の増加を来たすような傾向があるが，β-リポ蛋白5mgを毎日静注した場合の増加が最も顕著である．このことは β-リポ蛋白に lipomobilizing activity があるのではないかと思わせる．lipomobilizing factor を電気泳動しても，lipid 分画は認められないで，β-リポ蛋白の lipid 分画のはずれたものが lipid mobilizer に近いものではなかろうかとの疑問が生ずる．血清β-リポ蛋白の抗β-リポ蛋白血清に対する沈降素価と，同血清より定量的に調整した lipomobilizing factor 溶液の抗β-リポ蛋白血清に対する沈降素価を比較すると，殆ど同一である．このことはβ-リポ蛋白の lipid分画のはずれたものが lipid mobilizing factor とは断定できないが，β-リポ蛋白と lipomobilizing factor とは免疫学的に極めて類似の，或は同一の蛋白分画を有すると断じても差し支えない．これは β-リポ蛋白，lipomobilizing factor の研究に有力な手掛りを与えたものと考える．⑤ 妊娠後期になると，血中各脂質は高値を示すが，新生児血清の各脂質分画は極めて低値を示し，A-β-lipoproteinemia とも言うべきものが 1/3 例にみられる．⑥ ラット，家兎，家鶏の血清β-リポ蛋白を測定すると，実験的動脈硬化の作りにくいラット血清には A-β-lipoproteinemia がかなりの率にみとめられ，実験的動脈硬化の作り易い家兎，家鶏ではβ-リポ蛋白値がかなり高値を示している．家兎で実験前血中β-リポ蛋白値により実験的アテローム形成が左右されるか否かを検したところ，β-リポ蛋白値の高値を示すものにアテロームを作り易いことがわかる．動脈硬化に対する個体差の解決がβ-リポ蛋白の面からある程度解決できるものと考えている．

以上の成績は，動脈硬化の成り立ちをヘパリン清浄因子系列の欠陥にありとする演者らの立場を支持するものである．

### 60．動脈硬化症の成因と血液凝固との関係に関する実験的研究

信州大学松岡内科
○松岡 松三，小口源一郎，荻原 洋三，
小野儀太郎，古田 精市，峯村 直，
牛丸 俊夫，飯田 忠重，松岡 恒美，
児島 俊也，高見沢 冽

脂血症が動脈硬化症の発生に促進的に作用することは一般にみとめられているが，脂血症の際に血液の凝固性が亢進するとする学者が多く，われわれもその事実をみとめており，これが血栓症の発生に重要な意味を有するものと考えているが，最近動脈硬化症の発生と血栓症との関連性についてその因果関係が論議されるようになり動脈硬化症の発生における脂血症の役割を血液凝固性の面より解明しようとする研究が行なわれてきている．そこでわれわれは生体内において，凝固性を亢進せしめた場合に動脈硬化症の発生が促進されるか否かを実験的に

検討した．

方法：　体重 1.5kg の雄のウサギを A,B,C,D,E の5群に分け，AからDまでの4群には Hageman 因子を活性化して凝固を亢進せしめるといわれている celite 5mgを生理食塩水10ccに溶かし滅菌し，週3回ずつ約20回静注し，この基本操作の上にB群にはcholesterolを1日 0.5g投与，C群には celite 静注1週間前より indion 1日 150～200mgを投与し，血漿プロトロンビン時間を5%以下に保ち，以後は1日 100～150mgを投与した．D群は celite 注射後直ちに streptokinase 4,000単位を静注した．E群は celite 注射を行なわず cholesterol を毎日 0.1g投与し，B群，E群の血清 cholesterolを 200mg/dl前後に保つように投与日数を調節した．各群とも celite 20回注射後（約40日後）に大動脈，肺動脈を組織学的に検索し，あわせて celite 静注および indion 投与の前後の凝固因子の変動を追求した．

成績：　（1）凝固因子の変動；　celite 注射により凝固時間は注射前の平均値23分から10分後に6分20秒，30分後に8分30秒と著しく短縮したが，indion 投与の場合は注射前の97分から10分後77分，30分後に69分と軽度の短縮を示した．血小板は celite注射の場合は前の平均値20.2万，10分後14万，30分後に15.5万と減少したが，予め indionを投与した場合は前値18万，10分後15.9万，30分後15万で減少は軽度であつた．血漿フィブリノーゲン量は celite 注射の場合は前の平均値 210.6mg/dl，10分後 224mg/dl，30分後 232mg/dlと軽度の減少を示したが，indion 投与の場合には殆ど変化が認められなかつた．血清のトロンボプラスチン形成能は celite 注射の場合10分後 125%，30分後 120%とかなりの増加をみとめたが，indion 投与の場合は注射前後とも2～3%で著しい低値を示し，変動はみとめられなかつた．その他の因子には特別の変動はみとめられなかつた．血清総 cholesterol はB群，E群とも 200mg/dl前後の値を示した．

（2）組織学的所見；　①大動脈．celite 注射のA群では中膜に相当する部分に著明な増殖と，その部分を中心に中膜全体にわたつて異物の蓄積を思わせる空洞性の部分がみとめられ，celiteを注射して cholesterol を与えたB群では内膜より中膜にかけてリポイドが沈着し，粥状硬化の像がみとめられた．しかるに cholesterol 単独投与のE群，indionを与えたC群，streptokinaseを与えたD群には特に異常所見はみとめられなかつた．②　肺動脈．celite 注射のA群では小さな動脈には血栓が附着し，血栓が組織化して内膜および中膜の肥厚を示したと思われる像がみとめられ，太い動脈にも内膜の肥厚した部分の弾性板が破壊されて内膜とが癒合しているかの如き所見がみとめられた．celite 注射に cholesterol を併用したB群では，内膜の肥厚した部分にリポイドが沈着し，粥状硬化症状様の病変がみとめられた．これに反して indion を併用したC群および streptokinase を併用したD群では，内膜の肥厚が軽度に認められるところもあるが，AおよびB群に見られたような血栓形成および内膜から中膜にかけてこの肥厚，増殖，構造の乱れを示す所見はみとめられなかつた．

総括・結論：　①　celite を静注すると血液凝固は著しく促進し，抗凝固剤はこれを阻止する作用がある．②　celite を静注して生体内で凝固を亢進させると大動脈には中膜の肥厚，肺動脈には血栓の形成と血栓の組織化によると思われるような内膜および中膜の肥厚，増殖がみとめられる．③　celite注射にcholesterol を投与すると，比較的低い血清 cholesterol 値でも短期間の間に粥状硬化症様の病変を発生せしめることができる．④　このような病変は，抗凝固剤の併用または線維素溶解を亢進させるような処置を加えると抑制される．⑤　従つて動脈硬化の発生は血液凝固と密接な関係を有し，cholesterol はむしろ二次的に動脈硬化の発生を助長するものと考えられる．

### △61．各種食餌の血清化学像に及ぼす影響について　動脈硬化症にかんする研究（続報）

日本大学有賀内科
長谷　克，安藤昭四郎，鈴木　佑典
金田　春雄，湊　栄一，山口　肇久
岡部　元美，涌井　欣一，戸館喜重郎
菅野　佐吉，有賀　槐三

緒言：　動脈硬化性疾患による死亡率は人種的，地方的に差異のあることは統計的に認められ，その原因については種々論議されているが，食餌による影響も大きな因子としてあげられている．しかし，この場合血中脂質の動態が最も注目されている．

われわれは食餌と動脈硬化症との関係，さらに本症における食餌のコントロールの根拠をうる目的のもとに，各種食餌の影響を血清所見のうえから検討した．

方法：　病院勤務の健康若年者7名に10日間ずつ高糖質食，低脂肪低カロリー食，高脂肪食を投与(実験Ⅰ)，一方養老院の55才以上の男女15名を3群に分け，それぞ

れに高脂肪食，高糖質食，高蛋白食をそれぞれ2週間投与し(実験Ⅱ)，血清の総蛋白量（T.P)，cholesterol(ch)，phospholipid(ph)，血糖値，蛋白結合総糖質量(PBP)，濾紙泳動法による蛋白質（Pr），脂蛋白(Lp)および糖蛋白質（Gp）の変動を経過を追つて観察した．

成績：（実験Ⅰ）血清chの変動は第Ⅲ期の高脂肪食期に上昇を示したことはもちろんであるが，第1期の高糖質食中はやゝ下り気味であつたが，次の低脂肪食の前半5日間まではむしろ上昇を示し，後半では減少を示している．この前半期の上昇は高糖質食の影響が現われてきたものと考えられる．すなわち高脂肪食高糖質食共に血清 ch の上昇を見るが，後者の場合はその現れ方が遅い．このことは後述する実験Ⅱにおいても認められているところである．

Lp の変動は β-Lp が ch と大体同じ傾向を示しており，γ-Lpは高糖質食で速かに上昇しているが，後半期の5日目よりは減少を示している．これは急に高糖質食になつたために，脂肪酸の合成が増加したものと考えられ，5日目頃より適応状態を示し再び低下してきている．

血糖質の変化は高糖質食期にはむしろ減少し，高脂肪食期において増加を示しているが，これは高糖質食により膵臓が刺激され，むしろ insulin 分泌の促進を来たしたためであろう．高脂肪食期に血糖が増加したことは興味深く，脂肪食による血糖の増加の原因として島細胞の障害があげられているが，われわれの実験は短期間であり，島細胞の障害よりはむしろ糖質代謝へのより複雑な影響が考えられる．

ＰＢＰ値は血糖とは余り相関は認められない．またこれらと関連して糖蛋白の変動をみたが，alb-Gp は低脂肪食期の後半に減少しており，高脂肪食期になつて再び上昇をみせているが，これは低脂肪というより低カロリーのためと考えられ，蛋白質分画においても，低脂肪の後半期より高脂肪の前半にかけて alb の減少がみられている．また β-Gp の上昇が高脂肪食期にみられるが，これは Kunkel，Keiding らのいうごとく，β-Lp の上昇による影響と考えられる．なお蛋白質分画については alb の変化以外には有意の変動は認められない．

（実験Ⅱ） ch の変動は脂肪食群において最も著明に増加し，試験食中止によつて比較的速かに減少を示している．高糖質食群では ch の増加はみられるが，脂肪食群よりも遅れて増加し，試験食の中止によつてもなお増加を示すものがあり，また減少する場合にも脂肪食群よりはゆるやかであり減少しがたい．すなわち，実験Ⅰおよび Ⅱ より，血清 ch の変動は脂肪食において最も端的に速かにあらわれるが，糖質食の場合にも増加する．しかし，その速度は遅い．このように血清 ch に与える影響は高脂肪食も高糖質食も相似であることは興味深く，これについて現在動物実験を実施中である．

pH に対する影響は脂肪食で著明に増加し，試験食を中止することによつて速かに減少するが，糖質食および蛋白食はともに一定した著明な変動を与えない．

Lp では β-Lp が高脂肪食群において後半に増加し，ch とほゞ同じ傾向を示した．

Pr では高脂肪食群において，alb の低下とβおよびγ-gl の増加がみられたが，これは老人であるため脂肪食による肝障害を思わせる．

糖質食および蛋白食の場合はともに著明な変動はみられなかつた．

Gp では高脂肪食および高糖質食ともに後半期に alb 分画の低下がみられたが，そのほかの分画では著明な変動はない．またＰＢＰは高蛋白食群で最も著明に増加したが，高糖質群では増加をきたすものもあるが，余り著明でなく，また Gp との端的な関連性が認められなかつた．

結論： 血清所見のうえからみれば，動脈硬化性疾患の場合，高脂肪高カロリー食はもちろん高糖質食についても，相当注意を要すると思われる．また脂肪食は糖質代謝にも影響があるように思われる．

**62．動脈硬化性疾患に対する抗血栓剤としての monoamine oxidase 阻止剤（MAOI），nialamide に関する研究　ヒトにおける adrenaline 遊出抑制効果および褐色細胞腫の新治療法の発見**

東京医科歯科大学島本内科
○島本多喜雄，山崎　博男，井上　道郎
藤田　　勉，土橋　弘道，佐川　農夫
石岡　忠夫，須永　俊明，佐野　忠弘
柳下　　満，松村　鈞男，広木　忠行
佐々木俊明，佐野　豊美

血管内皮細胞は二つの特異な性質をもつている．一つはこれを通し血液組織の物質交換を行なうと同時に，有害物質の侵入を防いでいる．さらに一つは，内皮細胞表面は血液中栓球，白血球に対して非粘着性を有している．

われわれは，adrenaline や，adrenaline を遊出する物質または変化，cholesterol 等の脂質経口投与によつてこの性質が傷害され，内皮細胞および内皮下組織に血漿成分侵入による膨化がみられ，内膜に栓球，白血球の粘着をみることを発見し，これを「血管内皮反応」と命名した．このとき粘着性栓球減少による流血中栓球数の減少がみられ，流血中栓球数の動態をみることが，血管内皮反応の指標たりうることを発見した．本反応は一過性であるが，かゝる操作のくり返しにより（週3回，6カ月～2年），血清cholesterol 値を上昇せしめることを必要とせず，脂肪沈着を含む粥状硬化初期像をウサギ，ニワトリ，モルモット，ラットでつくることに成功し，人類の動脈硬化成因について示唆にとむ知見をえた．

血管内皮反応に二つの型のあることを発見した．adrenaline, cholesterol 投与はともに血管内膜腫脹，栓球白血球血栓を示し，前者の変化は regitin, dibenzyline の抗 adrenaline 剤で予防されるが，後者による変化は予防されない．すなわち，adrenaline 型と cholesterol 型であるが，両者ともに monoamine oxidase inhibitor では防がれる．

ＭＡＯＩはウサギ耳殻動静脈内壁に機械的傷害を加えて生ずる血栓に対しても，予防効果を示すことを発見した．体重 1.7～2.8kgのウサギ 147羽（一部交感神経切断）の耳殻動静脈に歯科用ドリルを入れ，外より一定圧を加え内膜を傷け，24時間あるいは5日後肉眼的および組織標本によつて，血栓形成を判定した．対照群 198の血管では 135，68%の肉眼的閉塞血栓をみた．3～5 mg/kg Nialamide前処置群にては87中12，13%の閉塞性血栓をみ，対照との間に 0.1%以下，Phenindione 前処置群(116中59，51%)，Warfarine前処置群（32中16，50%）との間にはそれぞれ1%以下の危検率で有意の抗血栓作用を認めた．prothrombin 時値は Phenindione, Warfarine 群が15%以下に減少をみるのに反して，Nialamide 群では変化がなかつた．組織学的に Nialamide は傷害内膜への栓球粘着という，系統発生学的に古い凝血段階を阻止していることを発見した．従来の抗血栓剤がいずれも抗凝血剤であり，凝血の第2段階たる線維素原→線維素転化を阻止するのに反し，本剤は栓球粘着という第1段階を阻止し，その結果血管内血栓形成を阻止し，血管外の凝血は阻止しない全く新しい型の抗血栓剤であることを発見した．

次にわれわれは，ＭＡＯＺの血栓症に対する臨床応用を試み，栓球とくに粘着性栓球の動態を指標として投与量を定めた．人体に対し adrenaline 0.1 μg/kg 静注，教室標準脂肪食（生 cream 90ml＋butter 5 g）経口投与，Master 2階段試験法は栓球数の減少を来たす．14～74才の男64名，女40名計 104症例に nialamide 投与前後これら試験を行ない，栓球減少を防ぐ量は1回投与で試験2～24時間前 100mg経口（34例中29例有効，85%），3日以上連日投与で75mg（36中32有効，89%）であることを知り，本量を臨床症例に用いた．

心筋硬塞 12，狭心症12，脳血栓18，本態性高血圧症 89，血栓性静脈炎2計 133例に，1日50～100mgの経口投与を行ない，6～18カ月血栓症の再発または併発をみていない．とくに心筋硬塞12例にて死亡をみなかつたこと(初回100～200mg経口．後1日75～150mg 3週～12カ月連続）は，無作為にわけた対照例（年令，硬塞の範囲，重症度は Nialamide 群と同程度．従来用いられている療法を種々試みた．）16例中5例の死亡（いずれも発病1カ月以内）をみたのに比して，興味深い成績を示した．われわれは nialamide のほかは，酸素，ショックに対するNor-adrenaline点滴静，耐えがたい痛みに対する Morphine の使用にとゞめた．心筋硬塞に nialamide を用うる理由として，①われわれの発見した抗血栓作用（1959）のほか，この属の薬物には，②抗細動作用（Regelson 1959)，③抗痙攣作用（Prockop 1959)，④心筋における酸素消費減少作用（Zhinden 1960）がある．このほか，⑤34例のわれわれの経験によつても，降圧作用および肝毒性のないこと（1960）は，心筋硬塞のような重症 shock 時に用いうるのに有利である．⑥さらに褐色細胞腫に用いたわれわれの経験より，stress 時 adrenaline の遊出を抑制すること（1960）も理由としてあげられよう．すなわち，52才女性．高血圧発作と1日76～310 μg 以上に及ぶ尿中 adrenaline 排泄をみた症例に，1日75mg Nialamide 投与を1年半つづけ高血圧発作，尿中 adrenaline 増加が抑制された．偽薬では無効であつた．

ほかに3例の糖尿病患者で，insuline の低血糖作用が Nialamide により著明に増強されることをみた．

以上ＭＡＯＩ特に Nialamide のもつ新しい型の抗血栓作用の発見と，その基礎的事項の解明および血栓症への臨床応用をこころみ，本剤が臨床上かなり有望な薬物であり，さらに臨床上新しい発展が予想されるとの結論をえた．

△63．動脈硬化症に関する研究 II．動脈硬化症におよぼす **desoxychol** 酸並びに **apochol** 酸の影響

鳥取大学浅越内科 浅越 嘉威，花園 直人
田島 実，上原 拓也

動脈硬化症，とくに粥状硬化症の発生と脂質代謝異常との関係については，1900年初頭，Anitschkow 以来，多くの実験的並びに臨床的データがあり，近時血清 cholesterol 値(chole 値と略)を低下させる種々の抗動脈硬化剤が試用されつつある．われわれは血清 chole 値に密接な関係のある胆汁酸代謝と動脈硬化症との関係について，実験的並びに臨床的観察を行なつているが，今回は動脈硬化症患者に胆汁酸の一種である desoxychol 酸（Deso 酸と略）と，その類似化合物である apochol 酸（Apo 酸と略）とを投与し，血清総 chole，エステル型 chole，総脂肪，血清総蛋白，β/α リポ蛋白比，血糖等に対する影響を追求するとともに，各種の臨床検査を行なつたので，その概要を報告する．

対象患者は48例で，脳卒中後遺症，高血圧性心疾患，脳動脈硬化症あるいは冠動脈硬化症と診断されたものである．Deso 酸および Apo 酸はそれぞれ 6 週間，毎食後 600mgずつと 900mgずつ投与の二通りの投与法を行なつた．

成績： 1) 血清 chole 値の変動．測定はBloor変法を用い，判定は投与前値の±10%以内の変動を不変，−10%以下を有効，＋10%以上を増加とした．Apo酸 600mg投与群の場合，投与前 chole 値の高低にかゝわらず服用1週後より66.7%において明らかな低下を認めたが，16.6%は不変，16.6%は無効であつた．

Apo 酸 900mg投与群では91%において明らかな低下をきたし，不変 9%，無効 0%で高率な脱 chole 作用をみとめた．Deso 酸投与群では後述のように，副作用のため投与量は一定しえなかつたが，600～900mg投与群のいずれもほゞ60%の有効例を認め，不変 30%，無効10%であつた．Apo 酸，Deso 酸投与中止後1～3週間に約66%が，投与前血清 chole 値への復帰が認められた．エステル型 chole 値もほゞ同様の変動を呈し，エステル比はApo酸投与群ではほとんど変化を認めないが，Deso 酸投与群の少数例に軽度の低下を認めた．

2) 総脂肪．Apo 酸 600mg投与群で約33%，900mg投与群では67%において，漸次総脂肪値の低下が認められた．また Deso 酸投与群もほゞ Apo 酸と同様の変動を示した．

3) 総蛋白値 Apo 酸および Deso 酸各 900mg投与群中，少数例に軽度の低下を認めたが，ほとんど不変であつた．

4) β/α リポ蛋白比．平均比3.82で Apo 酸，Deso酸投与群ともほゞ同様の変化を認め，軽度の低下を呈したもの60%，中等度低下を呈したもの26%，計86%で比較的高率に有効例を認めた．

5) 血糖値．Apo酸投与群では空腹時血糖値の軽度上昇11%，不変22%で低下を示したものは67%に及び，そのうち，11%は比較的高度であつた．他方 Deso 酸投与群では，Apo酸投与群に比し，血糖値の低下は比較的軽度であつた．

6) 血圧への影響．症例の大半はすでに各種降圧剤を使用中であるが，降圧剤を併用した場合と，併用しなかつた場合とのそれぞれについてみると，降圧剤併用の有無にかかわらず最高および最低血圧とも低下の傾向を示すが，Apo 酸，Deso 酸単独投与群では降圧剤併用群に比して，その程度は軽度であつた．

7) 心電図に対する影響．48例中心電図で異常を認めたものは26例54%であつた．心筋障害15例中10例にまた冠不全 8 例中 4 例に軽快の徴が認められた．

8) 眼底所見．投与後K-W II度より I 度へ軽快したもの 2 例，II度よりIV度へ悪化したもの 1 例のほかはすべて不変であつた．

9) 肝機能に及ぼす影響．投与前，投与開始後1週ごとに，Cd-R, CCF，黄疸指数，検尿を，また 2 週ごとにＢＳＰ試験を実施したが，投与前異常を示した 8 例中 3 例が改善，1 例がさらに悪化，また正常例で投与後悪化を来たしたものは40例中 2 例で，悪化はいずれも Deso 酸投与群であつた．

10) 自覚症に対する効果．脳動脈硬化症にみられる頑固な頭痛，めまい，不眠等の自覚症は投与開始後 3～4 週までに約半数において軽快ないし消失した．たゞ Deso 酸 900mg投与にさいし，腹鳴，臍周囲痛を伴なう下痢を高率にみたが，Apo 酸投与群では消化器症状は皆無かまたは軽度であつた．

考察・結論： 過 chole 血症の著しい動脈硬化症患者への apochol 酸，desoxychol 酸投与にさいし，血清 chole 値の著しい低下，β/α リポ蛋白比の低下等が

認められた．また自覚症，肝機能検査，眼底，心電図所見等にも改善の認められるものがあつた．副作用はDeso酸投与群に認められ，とくに 900mg投与群においてはやゝ顕著であつた．

以上の成績から，Apo 酸，Deso 酸の投与は脂質代謝の改善をもたらし，抗動脈硬化剤として有効に作用するものと考えられる．

### 64．動脈硬化症に対する高蛋白食と蛋白同化ホルモンの治療効果

久留米大学第三内科
○木村　登，戸嶋　裕徳，西本　昭二
副島　茂，岡　明，森　文信
森　泉，児玉　俊一，中倉　滋夫
高城　喜孝，北村　和正，小路　東
福本　昭夫，戸倉　修，村上　渉
赤須　正道，亀尾　洋，東　明
久留米大学心臓血管研究所　古川　一郎

われわれはさきに動脈硬化症の治療に低脂肪，さらに低カロリー，高蛋白食が有効なことを報告して来たが，動脈硬化症患者の場合よく蛋白代謝の異常を認める．したがつて，動脈硬化症患者の場合蛋白代謝を改善する必要がある．低脂肪，低カロリー，高蛋白食が動脈硬化症の治療に最も重要な根本的治療法であると考えて行なつた成績，並びに最近蛋白同化ホルモンが各種消耗性疾患に用いられているが，動脈硬化症に応用して，著明な脂質代謝改善を認めたので報告する．

診療に来た23例の動脈硬化症患者で，血中総コレステロール（以下総コと略）が，初診時 170mg/dl以上の者について1カ月間観察した．もちろんその間低カロリー，高蛋白食の必要性を強調して通院させた場合，約半数に血中総コレステロールの低下を認めたが，ほかの半数は不変ないし増加した．したがつて，平均値は有意の変動を認めなかつた．リポ蛋白 $\beta/\alpha$比も同様であつた．$\beta$-コレステロール（以下 $\beta$-コと略）は19例経過を観察，そのうち14例に低下を認め，平均値では 35mg/dl低下した．血清総蛋白量と A/G 比には有意の変化を認めなかつた．再三発表してきたごとく，動脈硬化症の進展と最も関係深いのが $\beta$-コである．したがつて，$\beta$-コの低下を認めたことは，動脈硬化症の進展を抑制しえたことになり，再来診療でも適切な食餌指導を行なえば，ある程度の食餌療法が可能であることが知られた．次に，9例の動脈硬化症患者を普通入院食で1カ月間観察した結果，例数が少ないため明確な結論は出しえないが，血中脂質の改善は認められなかつた．さらに，摂取カロリー 1000Cal，蛋白質80gで1カ月間食餌療法を15例の動脈硬化症患者に行なつて観察した．血清総-コ上昇を認めたものはわずか2例で，平均値は 260mg/dlより 170mg/dlと正常に低下，$\beta/\alpha$ 比も上昇を認めたもの2例で，ほかは低下し，平均値も正常値となつた．$\beta$-コも2例にのみ軽度上昇を認めたが，平均値 142mg/dlより93mg/dlと正常範囲に著明に低下した．血清総蛋白質量，A/G 比にもなんら悪影響を及ぼすことなく，A/G 比の低下したものはわずかに2例であつた．その間の体重の変化は4kg前後の低下であつた．

以上の事実より，3群のうち最も治療成績の良かつたのは入院して厳重な監視のもと，低カロリー，高蛋白食を行なつた群であり，その治療食が重要な根本的療法であることがわかる．

次に，動脈硬化症で蛋白代謝障害のある患者によく遭遇する．そのさい多くの場合脂質代謝の異常も高度である．そこで，われわれは蛋白同化ホルモンの一つである 2-hydroxymethylen-17-$\alpha$-methyldihydrosterone（以下HMDと略）を使用して興味ある知見をえた．対象となつた動脈硬化症患者は基本的に食餌療法を行ない，かつ種々の従来よりの脱コレステロール剤を使用しても，脂質代謝が改善されなかつた11例について観察した．投与量は1日60mgで3回に分けて投与した．血清総-コは投与後2週目に上昇したものはわずか2例で，4週目には全例に低下し，平均値は 100mg/dl前後低下した．その後も徐々に低下し，その脱コレステロール作用は顕著であつた．血清 $\beta$-コの低下作用も顕著で，その低下率は総-コの場合よりさらに強く，全例に低下を認めた．血清リポ蛋白 $\beta/\alpha$ 比は，HMD投与によつて上昇を来たすものが多く，したがつて平均値も上昇した．次に，血清総蛋白量の推移は平均値では低下の傾向を認めたが，有意の変動ではなく，7g/dlより8g/dlの間での変動であつた．しかし，1例の低蛋白血清の患者では4週目に著明に上昇して正常値となつた．血清蛋白 A/G 比はむしろ上昇傾向を認め，$\beta$-グロブリン，$\gamma$-グロブリンの増加も認めなかつた．よつてHMDはそれを投与することによりリポ蛋白 $\beta/\alpha$ 比は上昇せしめるが，その脱コレステロール作用，ことに$\beta$-コ低下作用は従来の薬剤より極めて強く，かつ従来の薬剤によつて無

効であつた症例11例に使用して9例に顕著な脂質代謝改善を認めたことは誠に興味深いものがある．さらに肝機能，そのほかを観察したが，副作用は全然認められなかつた．

そこで直ちに家兎にラノリンを負荷して実験的動脈硬化症を起こさせ，それに対するHMDの作用を観察した．対照群は総-コ，β-コ，リポ蛋白 β/α 比．等の上昇の著明な高脂血症を来たした．しかし，HMD 毎日15mg投与群では総-コ，β-コ，リポ蛋白 β/α ともにその上昇が高度に抑制されており，病理学的所見においては対照群では大動脈，冠動脈にときに粥状硬化発生を認めたのに反し，5例ではあるが，全例に硬化発生を認めなかつた．脂肪肝も軽度であつた．

以上の事実より，HMDは単に脂質代謝を改善するのみならず，粥状硬化の発生と進展を高度に抑制する薬剤であり，かつ従来のものより極めて優れていることがわかつた．しかし，その作用機序は，脂質合成の抑制か，分解促進か，吸収抑制かは不明である．今後検討すべき興味深い問題である．

## 65．二，三抗動脈硬化剤のリポリーゼ作用に関する考察

社会保険中央総合病院内科
○東野 俊夫，石丸 芳江，川島 好昭
須田 正道，宮本 東生

抗動脈硬化剤として日常の臨床に使用される製剤は，血清脂質異常の改善，ことに脱コレステロール効果を対象とするものが多い．われわれはこれらの二，三製剤について lypolyse 作用のそれぞれの特異性を検討し，あわせてコレステロール，リポ蛋白，血漿清澄能，血清クロロフォルム反応相互間の関連について考察を試みた．

検査方法として，リポ蛋白分画は Wilcox らの acetylated Sudan black B を用いる染色後泳動法を使用してβ-リポ蛋白を2分画に分離し，血漿の脂血症清澄能は Engelberg の方法に準じて citrated plasma にゴマ油乳剤を加え室温に60′ incubate し，1%食塩水を加えて全容 5.0ccとし，その前後の optical density の変化から清澄効果を求めた．コレステロール値は Zak-Henly 法，血清クロロフォルム反応濁度はわれわれの方法によつた．

動脈硬化症，ネフローゼ症候群，本態性高コレステロール血症，糖尿病等の疾患群で，高脂血症を呈するもの19例を対象とした．

成績：

1) Heparinoid Sp 54 100mg週3回筋注4週後； ①総コレステロールは全例減少，その幅は13.5～81.0平均50.7mg/dl の降下を示した．②リポ蛋白像では α-リポ蛋白の増加（平均 4.2%）とβ-リポ蛋白2分画中主として原点分画に減少（平均 2.6%）傾向を認める． Wilcox の pre-staining method を用いた場合，この原点分画は毎常明瞭な脂質の spot として認められるもので，chylomicron 級のリポ蛋白と考えられる．③血清クロロフォルム反応はそれぞれ濁度を減じて正常域に近づく傾向を認めた．④血漿の内因性清澄能は投与前に比し亢進の傾向を認めた．以上の影響は投与1週後より観察される．

2) Heparinoid Sp 54 2 mg/kg， 筋注30分後； ①血漿の内因性清澄能は全例に著明な亢進を認めた．②この清澄効果に応じて，リポ蛋白分画は著明な影響をあらわし，原点分画の著しい減少， α-主としてβ-リポ蛋白泳動速度の促進， prealbumin component の出現がみられ，しばしば β-リポ蛋白移動度が著しく高まり，α-リポ蛋白と一部錯綜して分画濃度比の densitometry の困難な例がみられる．これらの所見はliprotein lipase に対する heparin 効果に近似している．③このような heparin 類似効果にさいして，血清クロロフォルム反応の濁度はいずれも低下したが，正常域に復するまでには至らない．④一方総コレステロールでは9～50平均18.4 mg/dlの上昇を認めた．⑤ prothrombin 時間は不変，短縮，延長等で一定の傾向を認めがたいが，いずれも正常域の変動を示した．⑥凝血時間は1分内外の延長の傾向を示すものが多かつた．

3) triparanol 250 mg経口投与4週後； ①総コレステロールは1～3週後より減少しはじめ，一時増加する場合もみられたが，4週後において29～52平均41.0mg/dl の減少を示した．②リポ蛋白分画では1例を除いてほとんど変化を示さず，したがつて，リポ蛋白指数の改善は認めがたい．③血清クロロフォルム反応においても1例を除いて不変ないしわずかな低下を示したにすぎない．④清澄効果は認められない．

4) "essentiall" phospholipid 250mg 静注投与2週後； ①総コレステロールの減少． ② α-リポ蛋白の増加，原点分画を主とするβ-リポ蛋白の減少がみられる．

③血清クロロフォルム反応濁度は減少し正常化の傾向を示す. ④血漿の内因性清澄能はほとんど影響を示さない.

総括・結論： 1)一般に抗動脈硬化剤の血清 lypolyse 作用は，対コレステロール効果が最も容易かつ一般的なもので，リポ蛋白指数の改善効果は前者に比してやゝ低い.

2) 血漿の内因性清澄効果は heparinoid に特異的で，pre-staining method によるリピドグラムの原点分画を著しく減少せしめる.

3) 血清クロロフォルム反応は内因性清澄能の亢進にさいして濁度を減ずるが，正常域に復することはない.

（正午休憩）

**シンポジウム　肺線維症**　午後1時

〔要旨第50巻第10号掲載予定〕

**司　会**　大阪大学教授　堂野前維摩郷

**I. 実験的肺線維症の予防と合併感染症の治療**
北海道大学教授　山田　豊治

**II. 粉塵によりおきる肺線維症**
奈良県立医科大学教授　宝来　善次

**III. 特に慢性汎発性肺線維症の成因的考察**
東京大学講師　長沢　潤

**IV. 肺線維症の定義と分類**
東北大学教授　中村　隆

午後2時30分

**座長**　東京大学教授　北本　治

## 66. 動脈硬化症治療の研究　とくにビタミン $B_6$ との関連

名古屋大学山田内科　○山田　弘三
葛谷　文男，藤井　隆吉，野田　昌敏
本康　宗秋，山田　正信，小栗　剛

日本ザルを用い $B_6$ 欠乏をつくり，尿中 xanthurenic acid の排泄と血清中 $B_6$ 量より $B_6$ 欠乏をたしかめながら，動脈硬化症の発生について検索を加えた. すなわち大動脈・腸骨・膵・睾丸・腎・腸間膜・冠等の各動脈に硬化像が認められ，長期飼育例では石灰化像も認められた. 心電図にもＳＴ，Ｔの変化があらわれ，ヒトのそれに極めてよく似た病状を呈した. 次に，かかる $B_6$ と動脈硬化症の関連性にもとづいてウサギの実験的粥状硬化症に対し，$B_6$ が治療的役割を果たしうるか否かを検討した. すなわち，ラノリン負荷16週の動脈硬化症家兎に対して，以後ラノリン負荷を中止し，pyridoxal phosphate(以下 $PAL\text{-}PO_4$ と略す) 1日10㎎の静注を12週間継続した. $PAL\text{-}PO_4$ 治療群の4例中2例にある程度の治療効果または自然治癒促進効果を認めた. これは $PAL\text{-}PO_4$ による予防効果ほど顕著ではないが，活性型 $B_6$ による治療の可能なことをある程度暗示しているものと考える. 次に，かかる実験的動脈硬化症に対する $PAL\text{-}PO_4$ の効果にもとづいて，$PAL\text{-}PO_4$ 10㎎を毎日または隔日4～12カ月間使用した症例について検討を加えた. すなわち，血清脂質値は初期には減少するが，以後さらに減少し続けることはない. なお長期間使用にかかわらず，眼底，腎機能，心電図等の改善は顕著ではなく，$PAL\text{-}PO_4$ によるヒトの動脈硬化症の治療はある程度有効ではあるが，動物実験の成果ほどには効果はなかつた. この事実は動脈硬化症の治療の困難性を暗示しているものと考える. われわれは過去2～3年来デキストラン硫酸（以下ＤＳと略す）について，その清浄因子（以下 C.F. と略す）生成能と毒性，抗凝固性について研究し，逐次発表して来た. すなわち，C.F. 生成能は低分子に強く，Ｓ含量は1～5％前後が毒性も少なく，抗凝固性もほとんどみられず安全であることを認め，これが臨床的応用へと研究を進めた. まずかかるＤＳによる実験的家兎粥状硬化症の予防について検索を加えたところかなりの効果を認めえた. ここでわれわれは，さらに $PAL\text{-}PO_4$ の場合と同様治療効果についても検討の要ありと考えたので，$PAL\text{-}PO_4$ の場合と同様16週間ラノリンを負荷し，さらにラノリンを12週間負荷すると同時に，17週目よりＤＳ1日20㎎/kg を12週間にわたつて注射した群および17週目よりラノリン負荷を中止し，ＤＳ1日20㎎/kg を12週間注射した群について，それぞれ非注射群すなわちコントロールと比較した. ラノリン負荷中止群では $PAL\text{-}PO_4$ の場合と同様ＤＳ投与が，自然治癒を促進したかまたは治療効果のあることを示した. 次に，われわれはかかる動物実験におけるＤＳの予防および治療効果にもとづいて，高コレステロール血症患者にＤＳ 300～600mg/day を静注し，コレステロールの変化を追求したが2～3週後に著明なコレステロールの低下をみた. しかし，ひき続いてＤＳの投与を行なつても，再びコレステロール値は上昇し，旧値に復するようで，このことから投与法として2～3週を1クールとして，その後に1～2週間の投与中止期間をおくかんけつ投与法が好ましいと思われる. heparin および heparin 様物質は従来経口投与においてのみ有効であるとされていた. われわれは heparin に比較して，ＤＳが非常

に short chain polymer であることおよび carboxyl基をもたないことより，ＤＳが heparin に比し，腸管吸収がより容易であろうと想像した．われわれは径口投与されるＤＳのＳ含量，投与量について検討を加え，昨年老年医学会で発表した．すなわち，Ｓ含量18%前後のものでは10～20mg/kgの使用で一時的にはなんら抗凝固性に影響を与えることなく C.F. の増強があり，明らかに腸管より吸収されることを知つた．しかし，これはあくまでも1回投与であり連続して長期間内服せしめた場合，凝固時間が延長するか否かは問題である．

以上の基礎的研究にもとづいて，動脈硬化症患者にＤＳの経口投与を行なつたところ，血清中コレステロールの低下が認められた．$S^{35}$-DS に関する研究についても触れる予定であつたが，この結果は次の機会に報告する．

### △67．石綿肺罹患者の経過観察

奈良医科大学第二内科　宝来　善次，辻本　兵博
植嶋　亨介，松村　謙一，藤村和三郎
福岡　衛，佐野　博昭

目的：　石綿肺は珪肺とともに重要な職業性肺疾患として知られている．昭和27年以降石綿肺に関して種々検索を行ない，その臨床および病理所見を明らかにしてきた．ところが塵肺は肺に不可逆性変化をおこしているので，その経過予後については不良になるものが多いとされている．そこで昭和31年2月から奈良県下某石綿工場従業者全員の健康管理を行ない，昭和35年12月に至る間にX線像上石綿肺疑所見以上に達したもの 116名を認めている．これらのX線像所見の推移およびその他臨床所見の経過を観察しえたので，その成績を報告する．

方法：　昭和31年2月から1年1回～2回奈良医大病院に従業者を呼び寄せて，X線直接撮影を含む諸種検査を実施した．X線直接撮影は管電圧65～75K.V.，管電流 300m.A.，撮影時間$^1/_{20}$～$^1/_{30}$秒，撮影距離 200cm，焦点2×2㎜の回転陽極管球，極光ＦＳ造感紙使用の条件により，撮影フィルムの黒化度をなるべく均等にするように努めた．X線フィルムは4000ルックス照度のシヤウカステンに掲げ，所見の増加について観察した．また臨床検査は自覚症の調査，理学的検査，喀痰検査，血液検査，血清蛋白分画測定，換気機能検査，動脈血酸素飽和度測定などを実施し，毎年の検査測定値について比較検討した．

成績：　石綿肺の診断の中心はX線像所見であるので，X線像所見を主として述べる．昭和31年2月一斉検診開始時のX線像所見の区分は石綿肺3型($A_3$) 1例，2型($A_2$) 8例，うち結核合併1例，1型($A_1$) 32例，うち結核合併6例，疑($A?$) 23例，所見なし($A_0$) 52例であつた．これらの多くは石綿工場内の粉塵作業場での作業を継続しているが，臨床症状の強い数名は休業治療を余儀なくされた．5年間の経過中に死亡したもの，新しく結核病巣の出現したもの，石綿肺所見の進展したもの，所見なしから新しく石綿肺所見のあらわれたものなどがある．すなわち，$A_3$ 1例は死亡し，$A_2$ 8例は多少陰影増加があるが，$A_2$ の所見である．$A_1$ 32例のうち，$A_2$に7例が進展し，このうちの結核合併者1例は死亡した．$A?$ 23例中17例は $A_1$ に進展したが，残り6例は$A?$の所見である．所見なしであつた52例のうちからは，$A_2$ に1例，$A_1$ に28例が進展した．残り23例は疑所見を示すようになつた．昭和31年には結核合併者は7例であつたが，5年間に前記 $A_1$ から $A_2$ に進展した1例は死亡し，$A_2$ に合併の1例は軽快し，$A_1$ に合併の1例は切除術により治癒し，残り4例は不変であつた．なお結核合併のなかつた $A_1$ 1例に新しく結核合併が，また所見なしから $A_1$ に進展したものに結核合併がおこつた．このように5年間にはX線像所見の進展を示すものが多数に認められる．

そのほか臨床症状所見として，自覚症については昭和31年に結核合併のあつたものには，咳嗽，喀痰，息切れなどの症状のあつたものが多いが，単純石綿肺でもかなりの自覚症状があつた．これらの自覚症はX線病型の進展にしたがい，合併症の加わることにより，増加する場合が多いが，必ずしもX線病型との関係を認めない．胸部理学的所見については，石綿肺には湿性乾性ラ音，摩擦音を聴取するものが多く認められる．昭和31年に理学的所見のあつたものは17例であつたが，昭和35年には37例に増加した．一度理学的所見を認めたものはその所見を続けるものが多く，X線所見の進展したものに新しく理学的所見が加わるようである．

喀痰検査所見については，石綿工場作業者には喀痰中石綿小体を証明するものが多いが，5年の経過の間にも常に多数のものから石綿小体が検出されている．貧血所見も新らたに所見を示すものが増加し，血清蛋白γグロブリン値の上昇するものの数も増加している．

肺機能検査所見については，換気面を主に観察した

が，一度換気能低下を認めたものはそのままの所見を続けるか，さらに低下する．

考案： 石綿工場従業者を5年間定期的に検診を行ない経過を観察した．かかる粉塵作業下で，労働をつづける間は多数のものにX線像所見の進展が認められる．116例のうち2例の死亡者があつたが，1例は石綿肺所見の高度進展者で，肺性心が死因となつていた．他の1例は結核の合併があり，衰弱して死亡した．その他臨床症状検査所見も，X線病型の進展にしたがつて増加するものが多い．粉塵作業下で塵肺をおこすおそれあるものの経過には，とくに注意せねばならないことを痛感した．

### △68. Silica 抗体による受動的免疫の成立について Silicosis の発生に関連して

三井三池鉱業所病院内科 木下 太郎

Silicosis の発生に関する主要な学説は King の solubility theory と Heffernan, Policard らの新鮮破壊面作用説である．solubility theory は silica より溶解してきた silicic acidが組織障害を起こすことにより silicosis が発生するとするものであるが，silica よりの silicic acid の溶解の程度の大なるものが必ずしも Fibrosis を強く示すとは限らないという点から，この説は普遍妥当性に欠けている．一方新鮮破壊面作用説はJäger-Seifert によつて理論的に展開された．かれらは血清蛋白は silica に吸着されて変性すると述べている．石西・宮崎一派は石英や水晶等の微粒子を家兎に静注し，血清蛋白を吸着したそれぞれの粒子を凝集する抗体産生を証明した．宮崎一派の野見山，渡辺は水晶感作家兎耳翼に水晶1mgを惹起注射した場合，浸潤偽好酸球の壊死並びに組織球の出現，線維細胞の増殖が対照例（非感作家兎）より著明であることを証明した．わたくしはかれらの結果に基づいて，多量の水晶抗体を非経口的に投与し，適当の時間が経過した家兎，すなわち受動的免疫（感作）家兎の耳翼に，水晶を注射した場合の組織反応を経時的に追究した．またあわせて受動免疫家兎の感作程度を知るために，該家兎血清の凝集価を測定した．

まず多量の水晶抗体をうるために，家兎に毎4日2％水晶懸濁液1cc（水晶重量20mg）を14回皮下注射し，ついで毎4～5日，同一液を1ccずつ26回静注し，総計800mgの水晶を投与した．家兎は全部で26羽を使用し，その結果，凝集価の64～128×を示すものは20羽に及び，これを全採血によつて屠殺し，その血清を分離，一緒にして，別に用意した4羽の正常家兎に連続4日間にわけて，ほゞ等量ずつ注射（皮下）して受動感作家兎とした．また凝集価を測定するための凝集反応は次のように行なつた．すなわち，抗原としては水晶微粒子に健康家兎血清を吸着せしめたものを使用した．この抗原と，倍数稀釈した免疫家兎血清とを小試験管内で適当量に混ぜ，よく混和振盪して一夜氷室に放置，翌朝，再びよく振盪してその一滴をオブエクトグラスの上にとり，デッキグラスをかぶせ5分後に200倍で鏡検し，凝集価を決定した．その結果，受動的免疫家兎血清は16～32×の凝集価を示し，対照例（4～8×）に対して，わずかながら凝集価の上昇を示した．

次に水晶惹起注射部位の肉眼的所見並びに組織学的所見は次のごとくであつた．まず肉眼的所見としては浮腫，発赤，出血並びに硬結を認めた．発赤→浮腫→硬結の経過をたどる点は能動的感作家兎の例と同一であり，かつ受動的免疫例の浮腫，発赤並びに硬結は対照例よりもより早期にかつより強く出現する．また組織学的には偽好酸球の壊死→組織球，線維細胞，細網細胞の増殖→硝子様化の過程が原則的に進行することは能動的免疫家兎の例と同様である．また組織球，線維細胞等の出現が対照例よりも早期にかつより強いが，惹起注射後7日以後では差異を示さない．以上のような受動的免疫家兎の所見と対照で正常家兎の所見との差異は，おそらく抗体被注射家兎における抗体の消長に関係するものではないかと想像される．因みに惹起注射は水晶抗体最終注射後6日目に行ない，かつ惹起注射後，それぞれ1，3，6，12，18，24，36時間，2，3，5，7，10，20，30日に亘る期間注射部位の肉眼的観察を行ない，かつ順時的に該部の組織片をとり，標本とした．

### 69. 高令者並びに肺気腫における呼吸三位相による肺野面積変化と諸肺機能との関係

大阪医科大学原内科 原 亨，佐治 玄
渡辺 茂樹，三戸 桀

I．目的： 従来胸部X線像は吸気位撮影がコントラストが明瞭なため，好んで用いられているが，これだけでは肺の機能的な面を察知することは困難である．故山中太郎教授は呼吸三位相のX線像と肺機能との関係について研究の端緒をつくつたが，われわれはこの研究にヒントをえて，呼吸三位相別胸部X線像肺野面積の動揺と，スパイログラムの諸成績およびわれわれの教室創案の oximeter を用いる反復呼吸式肺機能検査（以下ＯＲＴと略）との関係を追求し，有意義な知見をうるこ

とができる．

Ⅱ． 方法並びに対象： 平静呼気位，深吸気位および深呼気位の三位相別胸部X線撮影を行ない，その肺野面積をプラニメーターで計測し，それぞれをＮＩＥとし，また同時にスパイログラム，並びにＯＲＴを行なつた．対象は第１群20～40才健康人40名，第２群60才以上の高令者40名，第３群として肺気腫，肋膜疾患，心疾患，高血圧，低血圧等57名について行なつた．

Ⅲ． 成績：(1)胸部X線三位相別肺野面積を疾患別にみると，I-N, N-E, I-E，すなわち呼吸三位相による肺野面積の変化は健康人でもつとも大きいことがわかる．なお健康人の肺野面積の変化は側面よりも背腹面の方が大であるが，そのほかの疾患群ではいずれも側面の変化が著明である．またわれわれは三位相別肺野面積の変化を検討することによつて，今日まで循環器学会総会，老人病学会総会，その他で，臨床的には(I―E/I)が肺の機能面を推察するに役立つものであると報告してきたが，これと同様にあるいはこれ以上に(E/M²)が非常に価値あるものであることがわかつた． すなわち，(I―E/I)と（E/M²）との関係をみると，r＝0.85危険率１％以下の正相関を示し，（I―E/I）の側面と背腹面はいずれも40％が健康人と疾患群との限界となつている．

(2) 肺部X線像肺野面積と肺容量並びに背腹面と側面との関係

(E/M²)の背腹面と実測肺活量の正常予測値に対する比（以下％VCと略す）との関係をみると，両者の間には r＝0.54危険率１％以下の相関があり，しかも肺気腫群は（E/M²）が 2.0以上，％ＶＣは70％以下となつて健康人とは明らかに区別される．また１秒率と背腹面における(I―E/I)とは r＝0.91危険率１％以下と非常に高い相関を示すが，(I―E/I)と最大換気率％ＭＢＣとは相関がない．次に（E/M²）の背腹面と側面の関係をみると，r＝0.78 危険率１％以下の正相関を示し，いずれも 1.7を境として健康人と疾患群とは区別できるが，側面の方が背腹面に比して，より変差が少ないものであることがわかる．

(3) ＯＲＴと胸部X線像肺野面積の動揺に対する比との関係

ＯＲＴと(I―E/M²)の背腹面とはよく相関し，健康人ではＯＲＴ16.0vol％以下，(I―E/M²)0.9％以上の正常値を示すが，そのほかの群ではＯＲＴ，面積比ともに異常値を示している．次にＯＲＴと（E/M²）の背腹面との関係をみると，r＝0.77，危険率１％以下で(I―E/M)よりよく相関し，なおかつ疾患による差が明らかである．健康人と疾患群は clear cut line で明瞭に区分される．(4)次に新らたな試みとして，（VC(OBS)/I―E）すなわち平面的にみた場合の肺野における単位面積当りの肺の容量というものと実際に測定した肺活量とを比較した．元来肺はほぼ円柱に近いものとみなすと，（$\pi r^2h$）の平面的な投影像としてあらわれる因子，すなわち（r）および（h）はもとの大きさが大であるほど，体積の変化は同じ程度であつても，平面的に面積差を生じないことは明らかである．したがつて，これはある程度肺の含気の程度を示すものと考える．（VC(OBS)/I―E）と（E/M²）の背腹面との関係をみると，r＝0.81，危険率１％以下の正相関を示しており， 健康人では（E/M²）は 1.7以下，（VC(OBS)/I―E）25cc以下にあり，疾患群はいずれもそれ以下の値をとつている．なおこの関係については今後さらに検討を要する．

(Ⅳ) 結論：(1)呼吸三位相別胸部X線像肺野面積の変化は，背腹面と側面とはほゞ平行して伸縮するが，前述のごとく側面では両者の関係が逆転する場合がある．さらにスパイログラムの諸データーおよびＯＲＴとの相関も背腹面の方に高く，より忠実に肺の機能的変化を表現するものである．

(2) 現在なお呼吸三位相を被検者１名について，大陸版６枚を使用して各位相の撮影を行なつているが，種種検討の結果，今日まで最も肺の機能面をあらわすものとして度々報告して来た（I―E/I）と（E/M²）は大差のない結果をもたらすものであり，両者はＯＲＴとも非常によく相関を示し，したがつて深呼気位１枚の撮影でもある程度その機能状況を察知しうるものとして，日常の臨床的検査法に役立つ方法である．

### △70．実験的家兎肋膜炎の血液無機塩類等の変動

大阪大学微生物病研究所臨床研究部内科
山口 寿，石上 重行，倉堀 知弘
中野 俊一，三枝 達明，山口 清三
町井文吾郎

われわれは過去数回にわたり本学会総会並びに近畿地方会において methylenblau（以下 Mb と略す）による実験的家兎肋膜炎について報告した．今回はさらに進んで以下の実験を行なつた．

第Ⅰ実験

実験方法： 体重 2.5kg前後の雄性成熟家兎を用いた．0.5％ Mb 溶液4 ccを正確に右胸膜腔内に注入し， 一定時間にわたり胸水の貯留と血清 Na, K, Cl 値の消長との関係について調べた． Na, K は焔光分光々度計で， Cl は Schales and Schales 法で調べた．

実験成績：① 健康家兎血清 Na 値は平均 154mEq/L（平均， 以下同じ），同K値は 4.2mEq/L，同 Cl 値は 585mg/dl である． ② 胸水は Mb注入18～24時間後より確実に穿刺しうる程度に貯留し，以後は増加の一途を辿る．③ Na, K, Cl 値のうち，最も著明な変動を示すものは Na 値である．すなわち， 血清 Na 値は胸水貯留時期より早く Mb 注入直後より低下し，胸水貯留の 著明になる48時間後には最低値に達し，注入前の値に比べ，約15％の低下を示す．しかしながら96時間後には注入前の値にもどる．血清 Cl 値には著明な変動を認めない．血清K値は Mb注入後初期にはほとんど変化はないが，48時間以後に上昇し，96時間後には約20％の増加を示す．すなわち，血清 Na 値の消長は特異的なものであるので，放射性同位元素を利用して，次の実験を行なった．

第Ⅱ実験

実験方法： 実験動物並びに胸水貯留法は第Ⅰ実験と同じである，実験動物を3群に分かち，それぞれ一定量の $Na^{22}$ 溶液を耳静脈より注射し， 反対側の静脈より経時的に採血，血清中の $Na^{22}$ 量の消長を調べるとともに胸水中への移行，尿中への排泄並びに total exchangeable sodium space（以下T.E.S.S. と略す）をみた．放射能は scintillation counter を用いて測定した．

第Ⅰ群（対照群）は Mb溶媒のみを胸腔内に注入，第Ⅱ群は Mb 注入と同時に，また第Ⅲ群は Mb 注入1週間後に $Na^{22}$ を静注した．

実験成績： ①血清 $Na^{22}$ の消長．第Ⅰ群においては，血清中 $Na^{22}$ は注射直後より激減し， 3分後には注射量の26％（平均値，以下同じ），5分値は24％，10分値は20％， 1時間値16％で，以後はほゞ同様の値を示して48時間に至る．第Ⅱ群は注射直後の消失速度はわずかに遅延する．すなわち， 3分後には28％，10分値は22％， 1時間値は18％で，以後は第Ⅰ群とほゞ同じである．第Ⅲ群は第Ⅱ群とは反対に注射直後の消失速度は軽度に促進し， 3分後には24％， 5分値は22％，10分値は19％，30分以後は第Ⅰ群とほゞ同じである．②胸水への移行．第Ⅱ，第Ⅲ群について，$Na^{22}$静注48時間後に胸水中の$Na^{22}$量を調べた．第Ⅱ群は11％，これに反し第Ⅲ群は 4.2％に過ぎない． ③尿中への排泄． $Na^{22}$ 注射後48時間にわたり尿中への排泄全量を調べた．第Ⅰ群は 1.9％，第Ⅱ群は 6.2％，第Ⅲ群は 4.5％である．④ＴＥＳＳ．各群とも$Na^{22}$注射12時間以後平衡に達する．第Ⅰ群は 318 cc/kg，第Ⅱ群は 276cc/kg，第Ⅲ群は 300cc/kgである．

以上要するに，胸水貯留の様相と Na の消長とは密接な関係がある． すなわち， 胸水貯留の初期においては尿中への $Na^{22}$ 排泄量は対照に比べ大であるにかかわらず，血清よりの消退時間は遅延し胸水へ高度に移行，ＴＥＳＳは著明に低下する．反対に後期には $Na^{22}$ 排泄の増加は前者より軽度で， また血清よりの消退は促進し，胸水への移行は小である．そしてＴＥＳＳは前者より大であるが，対照に比しなお低値を示す．

このように，上記の Na 代謝異常の主因は，ＴＥＳＳの変動が大きな役割を演じている．ただしＴＥＳＳについては，胸水中 $Na^{22}$ と血清中 $Na^{22}$ の移動は可逆的であるとして計算したが，この点については検討中である．

### 71. 肺結核症の燐酸化合物代謝

長崎大学筬島内科

○筬島　四郎，井上　満治，大森　嘉憲
池田　保明，馬場　宏治

われわれは，数年来実験肺結核症の脂質代謝に関する研究を続けて来たが，肺結核初期には病変部の燐脂質の減少および燐脂質交替率の亢進と酸溶性燐およびその比放射能の増加を認め，その変化は，病理組織学的所見もそれに一致して消長していることから，脂質代謝に占める肺臓の役割は従来考えられている以上に大きなものがあると考察した．今回われわれは，この酸溶性燐および燐脂質代謝の亢進に関連して，実験家兎肺結核症の肺臓における全燐酸化合物の動的観察を試み，さらに網内系機能の変調による実験肺結核病巣内の Ca 量の変動ともあわせて検討した．

研究方法： 実験材料として感作によりツ反応を陽転せしめた成熟健康家兎に牛型結核菌三輪株を感染せしめ，感染後2週目または3週目に無機 $P^{32}$ を筋注して7時間後屠殺し，肺臓および血漿中の燐酸化合物の追跡実験を試みた．測定した燐酸化合物は，酸溶性燐酸化合物（無機燐・$\Delta_7$-燐）および酸不溶性燐酸化合物（脂質燐・

RNA-燐および DNA-燐）である．無機燐と関連して，血清および肺組織の Ca も測定し，また宿主の体内環境の変化の一つとして，網内系機能に変化を与えた場合の Ca 量の変動も観察した． 網内系機能変化には，エバンス青およびチフスワクチンを使用した．

研究結果：（I） 健康家兎（対照群）．

肺組織の燐酸化合物の分布状態．

脂質燐が最も多く（36.5%），次に RNA-燐（25.3%）および酸溶性有機燐（22.2%）で DNA-燐はさらに少なく（11.8%），最も少ないのが無機燐（4.2%）であつた．この関係は肺葉のいずれの部位でも一定していたが，燐絶対量では多少の変動が認められた．酸溶性燐酸化合物は全燐酸化合物の約26%を占め，その内酸溶性無機燐は約16%を，酸溶性有機燐は84%を占め，この酸溶性有機燐中 $\Delta_7$-燐はその少数例で検したところ，おおよそ16%を占めていた．

一方酸不溶性燐酸化合物は全燐酸化合物の約74%を占め，その内脂質燐が50%，RNA-燐が34%で，残りの16%が DNA-燐であつた．肺組織中の各燐酸化合物への $P^3$ の導入率は酸溶性有機燐が最も高く，次に RNA-燐・脂質燐で， DNA-燐は著しく低かつた．なお少数例について，このほか $\Delta_7$-燐の比放射能を検したところ，ほかの燐酸化合物に比し高い値を示した．

肺組織と肝組織とを比較すると，燐量では無機燐，脂質燐，RNA-燐，酸溶性有機燐が肝組織で多く，ただ DNA-燐だけは肺組織の方が高かつた．比放射能の比較では，無機燐，酸溶性有機燐，脂質燐， DNA-燐は肝組織が高く， RNA-燐は肺組織の方が高かつた．

血漿中燐酸化合物の分布では，燐量では無機燐が最も多く，次いで脂質燐，酸溶性有機燐，DNA-燐で，DNA-燐が著しく低い． 比放射能では酸溶性有機燐が最も多く，次いで DNA-燐・脂質燐・RNA-燐であつた．

（II） 結核家兎（2週目）．

①肺組織における燐酸化合物の分布状態．病変部は非病変部に比較して脂質燐を除いては各種燐酸化合物は著明に増加している． 病変による差異の特徴は， 中心部では脂質燐の減少と無機燐の増加で， 辺縁部では核酸（RNA-燐・DNA-燐）の著明な増加と酸溶性有機燐の増加であつた．② $P^{32}$ 導入率の変化．病巣の部位によつてわずかに差はあるが， 酸溶性有機燐が最大で， 次いで RNA-燐・脂質燐で，DNA-燐は最も低かつた． この順序は健康家兎肺臓と同様であるが，各種燐酸化合物の比放射能は結核肺の方が高値を示し，とくに中心部では酸溶性有機燐・ RNA-燐の比放射能がやゝ高くなつていた．③血漿中の燐酸化合物および $P^{32}$ 導入率の変化．対照健康家兎血漿に比較して，酸溶性有機燐の比放射能が高値を示したが，そのほかの燐酸化合物では，燐量および比放射能ともに有意の差は認められなかつた．④少数例の実験では病変部の $\Delta_7$-燐量および比放射能は非病変部に比較して増加していた．

（III） カルシウムの態度．

① 血清中 Ca 量は健康家兎では，チフスワクチン処置群 エバンス青処置群および無処置群の3群間には著変を認めなかつたが，結核感染により，チフスワクチン処置群でやゝ高値を示した． ② 結核家兎肺病巣内の Ca 量は上記3群ともに著明な増加が認められ， とくにチフスワクチン処置群で増加が著しかつた．

以上より，実験的肺結核症肺病巣の全燐酸化合物代謝の態度を明らかにしえた．正常肺の脂質燐比放射能は肝のそれに極めて近く，肺病巣の脂質燐の比放射能が非病変部に比し高いことは，肺における脂質燐代謝のかなり盛なことを示すものと考えられる．また病変部の燐酸化合物の変化は著しく，壊死巣の存在する中心部で無機燐の増加と脂質燐の減少がより著明で，細胞浸潤の著明な辺縁部で核酸燐と酸溶性有機燐の増加の著明なることは興味ある所見である．

72.（中 止）

### △73. Candida albicans と結核菌培養濾液の共通性抗原

久留米大学松藤内科

松藤宗次，福田 正雄，中村 繁久

われわれはさきに candida albicans（以下Cと略記）培養濾液より精製したC抗原と，結核菌培養濾液より精製したツベルクリン（以下ツと略記）抗原に，共通する抗原の存在が推察される結果を報告した．今回はC菌体とツの多糖体および蛋白分画について，その共通性抗原を追究した．

実験には体重約2kgの雄性家兎を用い，尿でCおよび結核菌培養陰性，血清でCおよびツ感作赤血球凝集素を認めないものをえらんだ．

C免疫はCを Sabouraud 寒天培地に30℃， 48時間培養，その菌体を生理食塩水に 1mg/cc に浮遊，70℃30分間加熱滅菌して，家兎体重1kgについて菌量 0.1mg,

0.3mg, 0.5mg, 0.7mg, 1mgと漸次増量しながら，隔日ごとに耳静脈より接種した．結核菌免疫は人型結核菌 $H_{37}$ Rv 株を Sauton 培地に37°C, 4～8週間培養，その菌体を磨砕後生理食塩水に1mg/cc に浮遊，100°C, 60分間加熱滅菌して，家兎体重1kgについて，菌量0.1mgより前記同様に漸次増量しながら隔日ごとに耳静脈より接種した．

次に，人型結核菌 $H_{37}$ Rv 株を Sauton 培地に8～12週間培養，その濾液よりツ原液を作成，これに50%三塩化酢酸を最終濃度が10%になるまで加え，一夜室温に放置した後遠沈，その沈渣を0.1N苛性ソーダに溶かし，再び50%三塩化酢酸を最終濃度10%になるまで加え，一夜室温に放置した後沈澱さする操作を数回繰返して得た沈渣を蒸留水中で一夜透析して三塩化酢酸を除き，エタノールを加えて沈澱させ，アセトンで数回洗浄後乾燥して蛋白分画をえた．ツ原液に50%三塩化酢酸を最終濃度が10%になるまで加えて除蛋白した上清に，5倍容量のメタノールを加え，一夜室温に放置した後遠沈，その沈渣を少量の蒸留水に溶かし，再び三塩化酢酸を加えて除蛋白し，上清にメタノールを加える操作を数回繰返し，その沈渣を一夜蒸留水中で透析して濃縮後エタノールを加えて沈澱させ，アセトンで数回洗浄後乾燥して多糖体分画をえた．

Cを Sabouraud 寒天培地に30°C, 1週間培養して菌体を掻き集め，これを生理食塩水で3回洗浄，次いでアセトンで3回洗浄後乾燥，その菌体を磨砕後10倍量の0.1N苛性ソーダを加えて3日間攪拌浸出して遠沈，その上清を蒸留水中で一夜透析，濾過後濃縮，次いでpH 4.0になるまで0.25N三塩化酢酸を加え，さらに等量のエタノールを加え，その沈渣をアセトンで洗浄後乾燥，その粉末を三塩化酢酸で乳白色の上清が澄明になるまで数回洗浄，沈渣を蒸留水中で一夜透析して三塩化酢酸を除き，エタノールを加えて，その沈渣をアセトンで数回洗浄後乾燥して蛋白分画をえた．C乾燥菌体を磨砕後90～95%石炭酸を加え，3日間攪拌浸出後，その沈渣をエタノールで石炭酸がなくなるまで数回洗浄，沈渣に蒸留水を加え100°C60分間加熱抽出，次いで流水中に2日間透析，濾過後濃縮して3倍量のエタノールを加え，さらに最終濃度が1%になるまで酢酸ソーダを加えて一夜室温に放置，沈渣をアセトンで洗浄後乾燥，これを再び蒸留水に溶かして蒸留水中一夜透析し濾過後濃縮，これに3倍量のエタノールを加え，沈渣をアセトンで洗浄後乾燥して多糖体分画をえた．

次に，免疫家兎血清について，C抗原およびツ抗原を感作抗原として感作赤血球凝集反応を行ない，感作赤血球凝集素を確認したのち，改めてC抗原，ツ抗原およびその各分画の0.1%溶液を感作抗原として，感作赤血球凝集反応を実施した．

C蛋白および多糖体分画を感作抗原とした場合，C免疫血清においては，C精製抗原をもつてする場合に比べて凝集価は低いが，明らかな反応を認めた．C蛋白分画ではC多糖体分画に比べて，凝集価は低値を示した．結核菌免疫血清においては，C多糖体分画では凝集価は低いが明らかな反応を認め，C蛋白分画では明らかな反応はみられなかつた．

ツ多糖体分画を感作抗原とした場合，結核菌免疫血清においては，ツ抗原をもつてする場合に比べて凝集価は低いが，明らかな反応を認め，ツ蛋白分画では明らかな反応はみられなかつた．C免疫血清においては，ツ多糖体分画では明らかな反応を認め，ツ蛋白分画では明らかな反応はみられなかつた．

すなわち，Cおよびツ多糖体分画はCおよび結核菌免疫血清に対して，感作抗原性を認める．C蛋白分画はC免疫血清に対して，感作抗原性を認めるが，結核菌免疫血清に対しては感作抗原性を認めがたい．ツ蛋白分画はCおよび結核菌免疫血清に対して感作抗原性を認めがたい．これらのことから，Cおよびツの間に交叉抗原性を示すものは，Cおよびツ抗原の多糖体分画に多く存在するものと推定される．

74. (中　止)

## 75. 肺空洞の病態生理に関する臨床的並びに実験的研究（続報）　空洞解明の一方法論的立場を中心として

日本大学第一内科
比企　能達，○萩原忠文，細田　仁
小野　孝一，吉田　禎，安藤　盛夫
内山　照雄，勝呂　長，岩間　重夫
津田　一哉，横山　良郎，中沢　董之
中島　重徳，茂垣　剛，児玉　充雄
関　孝慈，北野　和郎，西沢　憲勝
絹川　義久，西島　昭吾，高橋　一江
上田真太郎，有山　雄基，中沢　貞夫
加瀬　一朗，伊藤　幸彦，井上　博史
藤木　孝，福田　保則，落合　正俊

緒言：　常時呼吸運動その他の動態下にある生体内の

肺空洞の理解には，剖検肺あるいは切除肺を中核とする従来の知見のみでは不充分であるので，広義の病態生理学的立場より種々検索し，その特異的な実相を究明しようとした．昨年の本総会にひきつづいて，その後の成績並びに新たな見解について報告する．

方法：　臨床空洞(ヒトの肺・同切除肺)および実験空洞（イヌ・家兎）を対象とし，これらに，各種のX線学的検索，病理学的検索，合成樹脂鋳型法，空洞の温度・内圧・“内音”の測定，空洞内ガス組成分析，空洞肺各部の化学組成並びに組織呼吸，radioisotopeの応用およびその他の方法をそれぞれ適用し，主として，空洞の形態面，物理面および化学面より，総括的観察を行なつた．

成績：　1)　生体内での空洞では，呼吸に伴なつて，その形態，容積，内圧，“内音„等が刻々に変化し（空洞内温度はほとんど不変)，1呼吸ごとの週期性変化を反復し，しかも，平静呼吸下と異常呼吸下（深呼吸・咳嗽発作等）では，その様相を全く異にすることが多い．これらの所見は，剖検あるいは切除肺では全く認められない生体内での特異機能であるが，空洞壁の性状および空洞周囲組織の諸変化に密接に関係する．

2)　特殊内圧計によつて，空洞内の微小内圧変動を連続描記してえた内圧曲線（空洞内温度曲線も考慮して）より移動気量が計算され，空洞の容積変化が推測でき，これからある程度空洞の形態上および容積上の呼吸性変化が理論的に推察され，これらは連続撮影法，モデル実験その他で実証された．その一つは，予想に反して，吸気時には空洞内ガスは誘導気管支に流出し，呼気時に流入する結果となり，この事実は，呼気相および吸気相別の空洞内ガス組成分析その他からも裏付された．もちろん，これらも空洞壁および周囲組織の諸変化と相対応する．

3)　特殊内圧計で空洞内微少圧変動を増幅録音すると，特殊の音が聴取され，これを“空洞内音”としたが，大別すると，2種の波型があり，それぞれ空洞の諸性状と関連する．“空洞内音„は主として，空洞よりの気体の流出入音と空洞の弾性音と考えられ，これらより，空洞壁，誘導気管支の開閉，気流速度その他の性状が類推される．

4)　空洞壁には種々の透過性（ガス体・液体等）があり，$C^{14}$で標識したＰＡＳおよびＩＮＡＨの追跡によると，抗結核剤には，それぞれ透過性に相当な差異（ＩＮＡＨ>ＰＡＳ）があり，空洞壁および周囲組織の諸性状によつて支配されるが，とくに周囲浸潤の強いほど透過性は大きい事実は注目に値する．これらは空洞の治癒機転その他に関連するものと思われる．

5)　主として，空洞内造影剤注入法（一部はX線映画）あるいは合成樹脂鋳型法で観察したが，生体内の空洞と誘導気管支の形態および両者の接合形式は極めて複雑で，かつ，呼吸による形態変化があり，とくに咳嗽発作では異なる形状を呈し，固定肺（剖検・切除）との相異が窺われる．ガス体の流出入あるいは空洞内容物の排出などの諸機能が単純ではないことを意味する．

6)　空洞肺各部（病巣部・空洞壁・同周囲部および健常肺部）の化学組成（燐分画）および組織呼吸はヒトの切除肺と実験空洞肺では異なり，ことに後者では空洞生成の経過にしたがい，ほゞ一定の消長があり，両変化（燐分画・組織呼吸）とも空洞周囲部で著明であることは，空洞生成に直接あるいは間接に関与しているものと考えられる．

結論：　呼吸運動その他の動態下にある生体内の肺空洞を，広義の病態生理学的立場より，多方面にわたつて検索したが，予想以上に複雑な各種の様相を呈することを知つた．これらは，剖検肺あるいは切除肺を中核とする従来の常識的推察では，生体空洞には妥当しない事実が少なくないことを示している．生体内の空洞の意義あるいは理解にはもちろんであるが，その治癒機転その他でも，病態生理学的見解と批判が不可欠であると考える．

### △76．新抗結核剤1314Thに関する研究

東京医科歯科大学第二内科
大淵　重敬，藤森　岳夫
大貫　　稔，野寺　　修

目的：　最近難治肺結核症に対する新抗結核剤1314Thの効果が注目を集めている．かれわれも臨床観察についてはすでに発表したが，さらに若干の基礎的研究を行なつた．すなわち，

実験1．　血中1314Th濃度について；すでに報告した1314Thの臨床効果あるいは副作用との関係を考えさせる血中1314Th濃度を，小川式直立拡散法によつて測定することが可能かどうかを検討した．

実験2．　血中ＩＮＨ濃度に及ぼす1314Thの影響について；血中ＩＮＨ濃度が各種併用剤によつて，影響を受ける場合のあることは，幾多の報告にみられるが，ＩＮＨに1314Thを併用した場合の影響を検討した．

実験3．　1314Thの耐性検査法について；1314Thの

耐性検査には抗菌力の関係から，主として液体培地が使用されて来たが，操作の容易な小川培地によつて1314Thの耐性検査を行なうことができるかどうかを検討した．

方法： 実験1の対象は，健康者8例，3剤耐性重症肺結核患者11例で，1314Th 250mgおよび500mg内服時の血中濃度を $H_{37}$ Rv 保存株を用い，小川式直立拡散法によつてそれぞれ2，4，6，8時間後に測定した．実験2は，前記と同じ患者11例に対し，INH10mg/kg単独服用時とINH10mg/kg，1314Th 250mg併用時の血中INH濃度を小川式直立拡散法によつて，それぞれ2，4，6時間後に測定し比較した．実験3は1314Th療法を6カ月行なつてなお排菌を示すものの5例および1314Th未使用の排菌者（すべて3剤耐性の重症肺結核患者）5例を対象とし，3%小川培地を使用して，患者喀痰からの直接法によつて耐性検査を行ない，4週後に判定し，比較検討した．

成績： 実験1．まず1314Th濃度の標準曲線を求めると，3.125γでは阻止帯が見られないが，6.25γ以上では明らかな阻止帯があらわれた．このことから，INHやその誘導体に比して，1314Thの阻止力はかなり弱いことがわかる．次に健康者8例については，250mg内服時には全例に阻止帯がみられなかつたが，500mg内服時には最高6.25〜12.5γに達するのがみられ，INHの場合とは異なり最高濃度は4〜6時間後に多くあらわれた．これは多分coatingの影響によるものではないかと考えられる．さらに患者11例についての成績では，250mg内服時には健康者同様全例に阻止帯が認められなかつたが，500mg内服時には最高6.25〜17.5γに達するのがみられ，やはり4時間値が最高を示すものが多かつた．

血中1314Th濃度と臨床効果あるいは副作用との関係については，例数も少なく著明な関係は認められなかつた．

実験2． INH単独時，INH・1314Th併用時のいずれの場合にも血中INH濃度は2時間で最高を示すものが多く，その2時間値は両者間に若干の動揺がみられるが，4，6時間値ではおおむね同様の傾向を示し，血中INH濃度に及ぼす1314Th 250mg併用の影響は認められなかつた．

なおこの場合臨床的好転例はいずれも血中INH濃度が比較的高かつたが，例数も少なく，また血中濃度と臨床効果との関係については充分な検討が必要と考える．

実験3． 1314Th 6カ月使用群では，3%小川培地において，1314Th 10γ/mlで全例が菌発育を阻止されず，25γでは不完全阻止1，非阻止4，50γでは完全阻止1，不完全阻止2，非阻止2，100γでは完全阻止3，不完全阻止1で，残り1例は100γでも全く阻止されなかつた．

これに反し未使用群では，10γで不完全阻止3，非阻止2，25γでは完全阻止4で，残り1例は50γで完全に阻止されていた．すなわち，1314Th 6カ月使用群と未使用群との間には明らかな差が認められ，かりに25γ/ml以上で結核菌が発育を示す場合を耐性とすれば，6カ月使用群では全例に1314Th耐性菌の出現を認め，未使用群では5例中4例が感性を示したことになる．

総括： 1)小川式直立拡散法による1314Th 250mg内服時の血中濃度は測定ができないが，500mg内服時には6.25γ以上の濃度において測定可能である．この場合の最高濃度は4〜6時間後に6.25〜17.5γであつた．6.25γ以下の濃度測定にはさらに考案を加えるか，あるいはDubos, Kirchnerらの液体培地による測定が必要と考えられる．

2) 小川式直立拡散法によつて，1314Th 250mg併用時の血中INH濃度に及ぼす影響を検討したが，とくに影響は認められなかつた．

3) 3%小川培地によつて，1314Th 6カ月使用群と未使用群の耐性検査を行ない，25γ/mlを境として両群間に明らかな差を認めたが，1314Thの抗菌力は培地により著しく異なり，とくに小川培地ではDubosあるいはKirchnerらの液体培地に比して，その抗菌力がかなり減弱されることが知られているので，今後さらに多数例について小川培地と液体培地による耐性検査を比較し，あるいは小川培地によるより実用的な方法を考案することによつて検討を加えて行きたいと考えている．

### 77. 抗結核剤と結核菌製剤併用による肺結核の治療

熊本大学河盛内科
○河盛 勇造，徳臣晴比古，岡嶋 透
金井 次郎，津野田 誠，小島 武徳
松崎 武寿，高安 孝，志摩 清

緒言： 肺結核の内科的治療は，化学療法の進歩によつて発展をとげたが，しかもなお外科療法の手に委ねねばならない多数の症例が存在している．演者らは，化学療法のこの限界を打ち破る一方法として結核菌製剤と抗結核剤の併用をとりあげ，その検討を試みた．

方法： 結核菌製剤としては，このような併用療法の

最初として，Nouvion らが用いた Negrè の Antigène méthylique (AM) をまずとりあげ，その後，旧ツベルクリン（ＯＴ），ツベルクリン活性ポリペプタイド，あるいは丸山ワクチン等についても検討した．このうち，ＡＭとＯＴを用いた症例が最も多く，またこれらについて興味ある成績をえたので，今回は両者のみを集計した．投与方法はＯＴ，ＡＭ共稀釈液から漸次増量し，１または２週間の連続併用期間と，同日数の休止期間を交互に反復した．化学療法は主として，ＩＮＨ 0.6ｇとＰＡＳの連日併用である．

治療対象は78例で，うちＡＭ併用は20例，ＯＴ併用は58例であつた．またすでに化学療法を受けながらＸ線像が不変であつた期間が，６カ月以上にわたるもの22例を含んでいる．肺結核病型は学研分類によつた．

成績：　治療効果にはＡＭ併用例とＯＴ併用例の間に著しい差がないので，合計して検討した．Ｘ線像基本病変の改善はＢ型では３カ月後42%，６カ月後64%，Ｃ型では３カ月後27%であり，既往の３ないし６カ月間化学療法のみでＸ線像不変例でも３カ月後に1/3，６カ月後に2/3が改善していた．

しかし本療法の効果は，特殊病型，すなわち空洞，結核腫により明らかで，非硬化壁空洞の66%，結核腫および空洞化結核腫の62%が，３カ月の併用療法後に濃縮化，薄壁化，縮小および透亮の新生，拡大を来たした．透亮の新生，拡大を良好な変化とみなすか否かについては，種々の考え方があるが，空洞内容の排除の徴としてこれをとりあげ，充塞は不変とした．硬化壁輪状空洞でも，３カ月後に21%が縮小し，６カ月後にはこれらの率が上昇して，非硬化壁空洞の85%が瘢痕化，濃縮化，縮小を示し，また結核腫の69%，硬化壁輪状空洞の28%も好転した．このような変化は，既往３カ月以上Ｘ線像不変の症例でも認められた．

喀痰中結核菌の培養陰転率は，非硬化壁空洞を有する例で３カ月後80%，６カ月後92%，硬化壁空洞例ではそれぞれ18%および13%であつた．

本療法のこのような有効性が，いかなる作用機作によるかについて，二，三の検討を行なつた．

まずこれら結核菌製剤が，血清中 properdin(Pr)を上昇せしめうるか否かを追究したが，マウスを用いた動物実験並びに菌製剤併用前後の血清 Pr 値を比較した臨床実験ともに，一定の傾向はえられなかつた．

これに対し，ＡＭまたはＯＴの併用による喀痰中ＩＮＨ濃度の変化を追究したところ，ＡＭでは68%が２倍以上の上昇を呈し，ＯＴでも69%が上昇することを知つた．すなわち，これら結核菌製剤の併用がＩＮＨの病巣内滲透を助けて，空洞の好転，菌陰転をもたらすものと考えられたが，さらにこれを確めるために，前述の症例のうち，喀痰中濃度の変化を追究しえたものについて，臨床効果と濃度推移の関係を検討した．その結果Ｂ型でも喀痰中ＩＮＨ濃度の上昇しなかつた例では，３カ月後に11例中１例が改善し，Ｃ型では全く好転例がなかつたのに対し，上昇例ではＢ型中の83%，Ｃ型中の43%が３カ月で改善し，６カ月後でもＢ型80%，Ｃ型67%の改善率を示した．空洞についても血中濃度の上昇例に改善が多く，たとえば非硬化壁空洞では３カ月後には，上昇例の80%改善に対し，不変例では43%にすぎなかつた．

本療法の副作用として，ＯＴ併用例中に38°C以上の発熱を19%に認め，また喀血，血痰を認めたものも19%に達した．この率は病型が線維硬化型に，また広範になるほど高い傾向があつた．しかしこのような副作用によつて，Ｘ線像が悪化し，以後の経過を不良にしたものはなかつた．これに対し，ＡＭ併用例では，注射局所の疼痛，硬結等のほかには，認むべき症状はなかつた．

結論：　上述の成績から，演者らは抗結核剤と結核菌製剤の併用は，化学療法単独ではすでにＸ線像の変化を期待しえなくなつた肺結核に対し，試みる価値のある一方法と考えている．

### 78．感染症の病態生理（第３報）感染症貧血に対する脾の影響

慶応大学三方内科

三方一沢，○長谷川弥人，勝　正孝
五十嵐忠平，松本　坦，杉浦　清
角田　満，与那原良夫，国井　一彦
松山　史郎，高橋　隆一，白倉　範幸
星田　昌博，外山　圭助，宮地　宏
中村　恵之，塚田　理康，小沢真次郎

われわれはすでに本学会において感染症の病態生理，とくに鉄代謝と貧血との関係を中心として，下垂体，網内系の役割について報告し，感染症の貧血は，網内系の鉄捕捉とは異なつた機構のもとに発生し，しかも下垂体ないし副腎系が関与していることを述べた．

今回は，貧血を招来する慢性感染症の１例として亜急性細菌性心内膜炎をえらび，脾腫と貧血との間に若干の関係を認め，感染症貧血における脾の役割を追求するた

め剔脾犬について感染実験を行ない，二，三の興味ある知見をえたので，ここに報告する．

臨床成績： 亜急性細菌性心内膜炎患者96例について，脾腫の有無と貧血の有無との関係について比較検討した． その結果， 脾腫を認める群では程度の差こそあれ，その大部分（95%）が貧血を示していることを知つた．脾腫の有無と貧血の程度には一定の関係が認められないが，発病後の期間，合併症の有無等の因子も影響しているためと考えられる．脾腫と骨髄像との関係をみると，脾腫を認める群ではしからざる群に比較して，顆粒球，赤芽球系において成熟障害が強いようである．脾腫と溶血係数との間には一定の関係は認められない．

以上の臨床成績から，脾が感染症貧血の成因になんらかの役割を演じていることが予測されるので，次の動物実験を行ない検討を試みた．

動物実験： 実験方法は，剔脾および対照犬に感染をおこし，そのさいの血液変動，赤血球寿命および鉄代謝の変化を観察した．すなわち体重10～15kgの雄イヌを用いて，型のごとく剔脾を行ない，術後1週で感染実験に供した．その後屠殺開腹して副脾の有無を確認し，副脾の残存していた例は成績から除外した．感染はブドウ球菌 209P株18時間培養液 2.0～ 2.5ccをガーゼとともに背筋に接種して行なつた．血清鉄はThoenes-Aschaffenberg 法， 鉄結合能は Cartwright-Wintrobe の変法により測定した．赤血球寿命測定には $Cr^{51}$ 標識赤血球を用いて$T^{1}/_{2}$を求めた．放射性鉄の実験は Huff 法にならつて $Fe^{59}$ 25$\mu$c を使用した．

成績： ①赤血球数．剔脾により，赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値はいずれもやゝ減少を示すが，これに感染をおこしても赤血球減少の程度は増強せず，剔脾非感染群よりむしろ軽度でさえある．これに対し，対照感染群では赤血球減少を示す．

②赤血球寿命．剔脾により赤血球寿命はやゝ短縮するが，これに感染をおこしても寿命は短縮せず，剔脾非感染群よりもむしろ延長をさえ示している．これに対し，対照群では感染により赤血球寿命の短縮を認める．かかる赤血球寿命の測定値は末梢赤血球数の変動とよく一致する所見と思われる．

③ 血清鉄値および鉄結合能値．剔脾により，血清鉄値および鉄結合能値はほとんど影響を受けない．剔脾，対照両群において，いずれも感染により低下を示し，ほとんど差を認めない．

④ 静注$Fe^{59}$の血漿よりの消失速度．剔脾によりやゝ促進する．剔脾，対照両群ともに感染により促進するが，前者は後者よりも変動が軽度である．

⑤ $Fe^{59}$ の末梢赤血球への出現．剔脾により，赤血球への $Fe^{59}$ の出現はほとんど変化がない． 剔脾，対照両群ともに感染により低下を示すが，剔脾感染群における変化はより軽度である．

⑥ $Fe^{59}$ の臓器分布．剔脾により，肝，骨髄への $Fe^{59}$ は減少し，副腎への $Fe^{59}$ はやゝ増量する傾向がある．これに感染をおこすと骨髄への $Fe^{59}$ は著明に増加する．これに対し，対照感染群では脾に最も多く，次いで骨髄に多い．

以上剔脾感染群における諸変化を対照感染群と比較して総括すると，

1） 剔脾群では感染により貧血を招来しない．

2） 赤血球寿命の短縮を認めない．

3） $Fe^{59}$ の血漿よりの消失速度の促進，赤血球への出現の低下は軽度である．$Fe^{59}$の臓器分布は骨髄に最も多いことがわかる．

従来感染症貧血の原因として，赤血球破壊の亢進，鉄の網内系への捕捉の亢進，ヘモグロビン合成の障害が考えられているが，剔脾感染群では赤血球破壊の亢進，ヘモグロビン合成障害が軽減されることがわかり，脾が感染症貧血の成因に重要な役を演じていることを知つた．今後この点に関してさらに研究をすすめるつもりである．

### △79. アデノビールス感染症に関する研究 とくに病院内におけるアデノビルース感染症

国立相模原病院内科

後藤 敏夫，内藤 寛，中村 博

松島 佐光，吉沢 攻，島野毅八郎

アデノビールス感染症が兵営，学校などの集団生活を営む人々の間に発生しやすいことが知られているが，病院の入院患者ではどうであろうかを調べた．

方法： 検査対象は，1957～58年，当病院（神奈川県相模原市）に入院中の患者である．検査方法としてはアデノビールス補体結合（CF）反応を行なつたが，抗原としてはアデノビールス型3を用い，術式はアメリカ陸軍軍医学校法によつた．

結果： ①入院患者のアデノビールスCF抗体．

入院患者 404例についてCF抗体価8≦の陽性率をみた．病棟別では，一般病棟では18.3%であるが，結核病棟では34.0%で有意に高く，入院期間別では6カ月以内

のものは17.2%であるが，6カ月以上のものは43.1%で有意に高い．なお，6カ月以内の患者では，一般病棟（平均在院期間 0.8カ月）では14.0%であるが，結核病棟（平均在院期間 2.2カ月）では22.3%で有意に高い．しかし，6カ月以上の患者では病棟別に大差がなかつた．つぎに，全病棟の患者について入院月数別陽性率をみると，入院経過とともに陽性率は高くなり，8≦の陽性率は6〜12カ月以後はほゞ同一の高さを保つたが，16≦または32≦の陽性率は18カ月以上さらに高くなる傾向を示している．以上のことは，入院患者では一般にアデノビールス感染症が発生しやすい環境にあつたものと考えられる．すなわち，病院内には本症の基礎流行があるようで，入院期間が長くなるにしたがつて，感染機会が増し，これにたいする抗体陽性率が高まるものであろう．

② アデノビールスCF抗体価の高い入院患者の最近における“かぜ”罹患．

当院で検出したアデノビールス感染症のCF抗体価の推移を3カ月まで追求できたものでは，2カ月以内に下降を示すものが多かつた．このことから，CF抗体価が比較的高値の32≦を示した13例について，検査前3カ月間の“かぜ”罹患の有無をしらべてみると，10例（76.9%）ではそれがみとめられたが，3例ではこれが明らかでなかつた．かくて，CF抗体価32≦の患者の多くは，血清検査の前3カ月以内に“かぜ”に罹患しており，この“かぜ”はアデノビールス起原の疑いも一応はおかれる．

③ 入院患者の“かぜ”からのアデノビールス感染症の検出状況

1957年4月〜1958年12月，主として結核病棟の入院患者で“かぜ”にかかつたもののうち，経過をおつて，2回以上の血清検査のできた25例たついてみると，CF抗体価4≦の上昇は8例（32.0%），下降は1例（4.0%），計9例（36.0%）である．他方，同時期の外来患者のうち，“かぜ”にかかつたものの対照63例についてみると’CF抗体価4≦の上昇は8例（12.7%），下降は3例（4.7%），計11例（17.4%）であつた．かくて，入院および外来患者の“かぜ”からアデノビールス感染症は検出されており，その検出率では，前者は後者に比して，明らかに高値であつた．

断案：　病院に入院中の患者にもアデノビールス感染症は発生しやすく，入院患者の“かぜ”はしばしばこれによることが明らかにされ，本症は病院管理上注意を要するものと思われた．

## 80. アスペルギルス症の研究

三井厚生病院内科　○福島　孝吉，玉置　昭英
福村　豊，増田真一郎
東京大学上田内科　佐々　隆之，大塚　恭生

三井厚生病院内科および東京大学第二内科において，昭和30年以来呼吸器アスペルギルス症5例および末期感染アスペルギルス（アと略）症6例計11例のア症を経験した．

呼吸器ア症は気管支ア症2例，ア菌球症1例，肺肋膜ア症1例および肺ア症よりの全身播種例1例であつた．気管支ア症の1例は肺切除後の気管支断端に，ア菌球例は肺膿瘍治癒後の遺残空洞に，肺肋膜ア症は肋膜気管支瘻に発病しており，本症の発病には，既存の肺気管支の病変が局所的抵抗力の減弱点となつて発病の基盤となつている．

経過は 1.5〜7年の永きにわたり，病変は限局したままであり，また自然治癒の傾向があり，全身播種は1例にみられた．分離菌種は，Aspergillus fumigatus 2株，Asp. restrictus 1株，Asp. flavus 1株であつた．菌球例からは菌塊の喀出はあつても，培養では菌の発育をみなかつた．末期感染ア症は，再生不良性貧血，白血性細網肉腫，急性骨髄症，リンパ性白血病等の血液疾患，亜急性黄色肝萎縮症等の末期，および全身性紅斑性狼瘡のための長期間の副腎皮質ホルモン使用の後に発病し，急速な経過をとり，剖検によつてはじめて発見された．6例中4例に全身播種がみられた．

これら症例の男女比は9：2であり，壮年者に多く，罹患臓器は呼吸器が最も多く，次いで脾，腎，食道，肝等である．菌の侵入門としては呼吸器および消化管があげられ，全身播種は腎，脾，肝に好発した．呼吸器ア症の診断には喀痰あるいは肋膜腔膿中に菌体の証明が必要であるが，新鮮標本では確認困難なことが多く，また培養も喀痰では口腔内雑菌としての種々な Aspergillus 種の混入を免れえない．最も確実な方法は菌塊あるいは菌苔の発見であり，5例中4例に認められた．これらは黄褐，緑色の小塊であり，組織学的には，周辺に組織反応を示し，内部は菌糸が緻密に織られており，ときには各菌種に特有な胞子頭を認めることができる．3例はアンホテリシンBによつて治療し，菌および臨床症状の消失をみた．静脈内点滴によるときは，連日悪寒戦慄とともに高熱を発する副作用がみられたが，気管内注入あるいは肋膜腔内

注入では，20mg以下では副作用なく効果を認めた．気管支ア症の1例は特別な治療なしに菌塊の喀出がなくなり自然治癒したものと思われる．1例の全身播種例は結核として治療中，突然，高熱，心房粗動，白血球増多および意識障害を来たし，数日で死亡したが，肺のア膿瘍より局所リンパ節にさらに左房に破れて，脳，腎，脾，心，前立腺に播種巣をつくつた．

末期感染ア症の診断は基礎疾患がすでに重篤であり，また発病より死亡までの日数が短いために困難である．6例ともに基礎疾患の末期に高熱を発し，また4例には同時に血痰，下血，血尿等が認められた．血液疾患，腫瘍，副腎皮質ホルモン剤や抗癌剤の長期使用にさいしては，注意を怠つてはならない．

本症の発病進展の経過を明らかにするために，ウサギの実験的呼吸器ア症について検討した．本症例より分離した Asp. fumigatus あるいは Asp. flavus の胞子の40倍生理的食塩水浮遊液2ccを気管内に注入した．両菌種ともにほぼ同様な経過を示した．接種後約5日よりX線陰影が出現し，滲出性，壊死性炎で膿瘍が形成された．これとほとんど同時に15匹中5匹に全身播種が起こり，接種後5日より7日の間に死亡し各臓器に播種巣がみられた．約15日後から空洞が形成され，滲出性炎に増殖性炎が加わり，約20日後から増殖性炎は一層増強し，肉芽腫が形成される．30日以後には病変の治癒傾向が強く，増殖性で結節形成，石灰化がみられるが，一方では新鮮な滲出性病巣が混在し，慢性炎の状態を示している．注目すべきは全経過を通じて，全身播種の起こつたのは病初の接種後5日前後の滲出性壊死性病変の時期のみであり，以後は起こらなかつた．これは末期感染ア症が発病後急速に全身播種を来たす傾向が強く，慢性の経過をとる呼吸器ア症の全身播種の傾向が少ない事実と符合し，またほかの真菌症の播種が病初の急性期に多く，以後まれである事実とも一致する．

Asp. fumigatus および Asp. flavus はともにアンホテリシンBに対して耐性を獲得した．Asp. flavus では試験管内で 1 γ/cc の恒量継代培養で10代で，1.5γより 1 mg/cc に，動物実験でも33日間に47.5mgの静注によつて1 mg/cc に，臨床応用でも，静注および気管内に706mgを6カ月間に使用して，500γ/cc に耐性の上昇をみた．

以上，ア症は慢性の経過をとり，予後の比較的良好な呼吸器ア症と，急性の経過をとり予後の悪い末期感染ア症とが区別され，前者は呼吸器の局所的弱点に，後者は全身的の抵抗力の減弱に乗じて発病することが多い．診断には前者では，とくに菌塊あるいは菌苔の発見が有力な方法の一つであり，後者では，発熱，血痰，血便あるいは血尿等をみることが多い．実験的呼吸器ア症においても，全身播種は病初の急性期に起こり，以後の慢性期にはみられず，臨床像と一致し，またほかの真菌症と軌を一にしている．治療にはアンホテリシンBことにその局所使用が副作用がなく有効であるが，菌は耐性を獲得する．

### 81．真菌症の研究　ヒストプラスマ症の研究

岡山済生会総合病院　○大和　人士，人見　泰
前川　清玄，三村　宏二

1956年，余等は特異な肺石灰化像を示す一女性屍の剖検肺より，一真菌の分離培養に成功し，その臨床所見，病理所見および分離菌の真菌学的ならびに動物実験的諸検索から，本例を本邦におけるヒストプラスマ症（以下H症と略す）第1例と断案し，分離真菌を Histoplasma capsulatum Okayama-56（Yamato）と命名した．以上に関してはすでに本学会でも報告した．

今回は C.W. Emmons 氏よりの分与株中 G-1456株（以下G株と略す）を対照として，分離株（以下O株と略す）の検索を行ない，培養日数の経過による差異の比較検討，ならびに両株の蛋白および多糖体分屑感作白血球凝集反応成績について報告する．

実験Ⅰ．～培養日数の経過による差異の検討．

O株およびG株のおのおの至適発育を示す培地上37℃に3日，1，2，3週間発育せる酵母型菌を掻き取り，湿菌として秤量し，各群5匹のCF-1系マウスに1mgずつ静注し，生存日数を視察し，致死マウスはその都度，4週間以上生存するものは29日目に剖検しておのおのの病変と菌数分布を視察した．一方菌液をストリッヒとしてグラム染色し，菌形態を視察すると共に，血球計算盤によつて1mg中の菌数を算定した．また各 100aggregate を平板培養して含まれる生菌百分率を検索した．

CF-1系マウスの生存日数は，両株で相当の差が見られ，O株では3日培養菌は5匹を，1週培養菌は1匹を致死せしめえたのに対し，G株では3日，1週培養菌共に5匹全部を致死せしめえた．2週培養以上には共に致死例を見なかつた．両株の菌形態での著しい特徴はO株における早期の large form の出現で，2週目にはほとんど large form で占められた．

1mg中の菌数においては O株は 3日培養菌で 600～

500万，2～3週培養菌で 300～ 250万と減少するのに対し，G株は3日培養菌で約1000万，2～3週培養菌で 600～ 500万であつた．生菌百分率では3日培養菌ではO株は76%，G株は65%で著しい差がないが，培養2週でO株は13%，G株は35%とO株の低下が著しい．病変の強度と菌分布の関係は同程度の病変を認めながらO株の菌数が，G株の菌数よりやゝ少ない点が注目される．生体内に侵入直後増殖した菌体の破壊産物による毒性も，菌の増殖による毒性と共に考慮されなければならないと思われる．全体としてO株はG株に比し，発育初期に代謝が旺盛で，嫌気性の条件下では急速に生活力が低下するものと考えられる．

実験Ⅱ．～菌分屑感作血球凝集反応

Perk-Davis 製 Histoplasmin 液および両株の菌糸型培養濾液による感作血球での凝集反応は，高い凝集価が得られなかつたので，両株の酵母型に蒸留水を加え120℃60分煮沸せる上清を，10% $CCl_3$ COOHで処理して得た蛋白および多糖体分屑を用いて山羊血球を感作した．一方体重2000～2500gの家兎に死菌5mgを皮下接種し異常なきことを確かめ，毎週10，20，30mgの死菌を静注した1週後に一部採血し，半数に死菌30mg，残り半数に生菌15mgを追加静注し，その1週後に全採血した．得られた血清を56℃30分非働化し，異種正常血球凝集素を吸着除去した後倍数稀釈し，上記感作血球を 0.5%の生理食塩水浮遊液として等量ずつ注加し，よく混和して37℃2時間置き，その後室温に静置して翌朝判定した．中等度の振盪で肉眼的凝塊の消失しないものを（＋）と判定したが，対照とした生理食塩水＋感作血球液および免疫血清＋未感作血球液はいずれも×8（±）以下であつたので×8（＋）以上を陽性とした．

結果はO，G両株共に生菌接種により×32～×62(＋)が× 128～× 512と上昇するが，死菌30mgの追加ではほとんど差が見られない．またG株免疫血清は，同種株の多糖体分屑感作血球を蛋白分屑感作血球よりもより強く凝集するが，O株の場合，ほとんど差がない．両株を交叉反応した場合多糖体感作血球より，蛋白感作血球の凝集価が高く，両株は蛋白分屑に共通性が大きく，多糖体分屑に特異性が高いと考えられる．

以上の程度の両株の差は米国株にも相当の差異が認められる点，また両株の維持条件等を考慮すれば，この程度の差異を直ちに別種とするには，さらに検討を要すると思われる．

## 82．情動と病態生理　特に寒令昇圧試験を中心として

東京慈恵会医科大学古閑内科

○古閑　義之，鈴木　泰雄，樋口　正元
中林　繁司，大沢　温臣，野崎　恒雄
鈴木　豊，柵山富士雄，国井　文雄

本態性高血圧症（ＥＨ）の病態の一特徴として，その vascular hyperreactivity があげられる．私共は本症の心身医学的研究の一環として，これを cold presser test (CPT）を以て観察し，本症患者のＣＰＴ態度と情緒状態との関係を調査し，併せてこのテストに関する二，三の吟味，精神緊張と血圧の態度，若年高血圧者についての観察等も行なつた．

1）ＥＨ患者の情緒状態とＣＰＴとの関係について述べる．患者の情緒状態の調査には簡便な質問紙法であるTaylor 不安テストが用いられた．このテストの得点が20点以上である者は不安情緒が強いものであるとされている．さて，ＥＨ患者で KW-II 以下の者70名を対象として，その得点とＣＰＴ昇圧量との関係を観察するに，収縮期圧の上昇量と不安得点とは平行関係を保つているが，他方拡張期圧にはかかる関係が認められない．また収縮圧の上昇が20mm，拡張圧の上昇が16mm以上を示すものをそれぞれ systolic または diastolic hyperreactor として，不安度各段階における両者の発現頻度をみると，不安得点20点以上の群において，特に前者の発現頻度の高いことがわかつた．以上から情緒的緊張存在の度合に応じて，ストレスによる収縮圧の変動も著明になることが窺い知られる．かかる精神不安とＣＰＴ昇圧量との平行関係は，同一患者の経過に応じてもしばしば認めることができるのであるが，症例は省略する．

2）Hines は，「正常血圧を維持しながら cold stress に対して過敏に反応する者，すなわち彼の命名による normal hyperreactor なる者」は，種々の根拠から将来ＥＨに進展する公算の極めて大なるものであると述べている．この Hines の所説に従うならば，normal hyperreactorは本症のいわゆるprehypertensive stateにある者と看做される訳であり，このような者を心身医学的に調査することは興味深い問題と思われる．そこで私共は16～30才の男子約 130名にＣＰＴを施行し，systolic rise 20mm以上 diastolic rise 16mm以上を併せ現呈し，かつ2回の血圧値が 140/85mm以下である所のこの normal hyperreactor 15名を選び出し，調査の対象とした．矢田部-Guilford 性格検査を用いて同年令17名の対照と比

較したが，何らの性格上の偏倚を見出すことはできなかつた．情緒状態も対照と差はない．また彼等は他に身体的特徴を認めることもできなかつた．

3）また私共はＣＰＴに対する二，三の吟味を試みた．極めて短時間内に，このテストを反復した場合の血圧上昇の態度から，ＥＨ，特にその病態によつて特有なpatternが得られるのではないかとの想定のもとに，15分間隔で3回このテストを反復施行した．しかしＥＨにおける血圧上昇の様相は対照と比較し，単にその上昇量が多いというのみで，何ら特徴的なpatternを見出し得なつた．また本症患者において．cold stressの体液に及ぼす影響が健常対照と異なつて現れるものであるかを観察したが，各指標の若干の変動態度も両者ほゞ同様で，そこに差を見出すことはできなかつた．さらに本症患者28名と対照健常人30名についてＣＰＴとメコリールテスト（ＭＴ）とを施行した．両テスト成績の間に明らかな特殊関係は認められないが，ＭＴにおけるＳ型よりもむしろＮ型に属する者に，ＣＰＴ陽性者が多い傾向が窺われた．

4）精神緊張と血圧反応との関係について調査した．われわれが被検者を検査する第1日目，すなわち初診日は，被検者の精神緊張は亢まつており，第2日目はこれが軽減されることが想像される，そこで両日の20分間の安静後における血圧を比較することによつて，精神的昇圧効果（ＰＰＥ）を観察した．第1日目の安静血圧が第2日目のそれに比し10㎜以上高値であつた者と，しからざるものとに分け，前者をＰＰＥ陽性群（＋），後者を陰性群（－）と仮に分類すると，ＥＨにおいては（＋）群54％であるのに比し，健常対照では10％に過ぎない．すなわちＥＨにおいてはかかるＰＰＥの著明であることがわかつた，さてこの（＋）群，（－）群についてみるに，前者においてはＥＨ，対照とを問わず，却つてＣＰＴ（第1日目に施行）の陰性例が多く，逆に（－）群ではＣＰＴの陽性者が多数である．このことから，ＰＰＥの存在する場合には血圧は既にこれの影響によつて若干の上昇レベルにあり，そのためＣＰＴ昇圧量は見かけ上の減少を呈示する結果になるものと想像される．

5）最後に少数例ながら若年高血圧者について観察した．健診により2年連続150/90㎜以上の血圧を呈した7名を対象としたが，その平均年令は23才，平均血圧は163/99㎜，血清コレステロール値は正常範囲内にあつた．ＣＰＴの成績は，予想外に低く，平均収縮圧上昇4.1㎜，拡張圧上昇14.4㎜に過ぎなかつた．また矢田部-Guilford性格検査の成績上でも，何らの偏倚をも認めることができなかつた．

座長　東京慈恵会医科大学教授　林　直敬

**83．腎機能検査法についての研究（第15報）PSP試験の意義の再評価**

大阪大学中央臨床検査科
○阿部　裕，三木　謙，酒井　哲代
佐谷　誠，中山　二郎，藤林　敏宏
中川敬之助，杉田　実，古川　俊之
北岡　利雄，梶田　知道，折田　義正
林　守，山本　清，浦壁　重治

われわれは既に数年前より腎機能検査法の考案，改良とそれらの理論的吟味について報告を重ねて来たが，殊にクリアランス法による腎血行動態測定の有用性からこれの実施医家への応用をも考慮して1回注射法による腎血行動態測定法を吟味，その注意点を明らかにした．今回は従来簡易腎機能検査として頻用されて来たＰＳＰ排泄試験の意義に関し，腎血行動態との関連において数理論的吟味を行ない，殊に腎血漿流量（ＲＰＦ）との相関性，精度函数および排泄曲線の意味などを検討し，加えて排尿異常の発見および救済策についても一定の方法を提唱しえた．

ＲＰＦとの相関性については，ＰＳＰの体内分布容量をＶ，血中濃度をＣ，腎での排泄率をＲとすると，尿中へのＰＳＰ排泄値Ｅは，

$$dE=-V\cdot dC=k\cdot RPF\cdot C\cdot dt$$

$$\frac{dC}{C}=-\frac{k\cdot RPF}{V}\cdot dt$$

$$C=C_0\cdot e^{-\frac{k\cdot RPF}{V}t}$$

$$E=(100-VC)=100(1-e^{-\frac{k\cdot RPF}{V}\cdot t})$$

で示される．これからＰＳＰ排泄値とＲＰＦは直線相関を有せず，曲相関々係にあることが判明するが，健康人における排泄曲線はこの函数に極めてよく合致し，また，腎疾患々者における臨床成績の相関分析の結果もこれとよく符合する点より，この理論函数の妥当なことを示している．両者の関係においてＰＳＰ15分排泄値はＲＰＦとほゞ直線相関を有すると見做しえ，相関係数は r＝＋0.923の高値を有し，実際上腎血行動態の指標として信頼しうるものと解される．

精度函数ＺはＰＳＰ排泄曲線函数からＲＰＦの変化に

対するＰＳＰ排泄値の変化率として導かれ，

$$Z=\frac{\partial E}{\partial (RPF)}=\frac{k\cdot t\cdot 100}{V}\cdot e^{-\frac{k\cdot RPF}{V}t}$$

として示されるが，従つてその極大値をとる条件を，ｔについて求めれば，

$$\frac{dZ}{dt}=\frac{100\cdot k}{V}\left(1-\frac{k\cdot RPF}{V}\cdot t\right)e^{-\frac{k\cdot RPF}{V}t}=0$$

すなわち$\frac{k\cdot RPF\cdot t}{V}=1$を排泄曲線に代入して，

$E=100\left(1-e^{-1}\right)\fallingdotseq 63.3(\%)$ であることが導かれた．ＲＰＦとの直線相関性については15分排泄値が勝れているが，ＲＰＦ変化に対するＰＳＰ排泄変化の鋭敏度は$E\fallingdotseq 63\%$なる条件で極大となる点から，腎機能障害の変化の発見には，むしろかかる条件を勘案すべきものと思われる．これの間接的証拠として135例のＰＳＰ排泄曲線の分析を行ない，15分排泄値10％毎に分割した各群について，それぞれ50～80％の排泄値を示す排尿時間で統計的に分散増大をみとめた．

ＰＳＰ排泄曲線乃至経時採尿測定の意義は，この他にも既報の如く尿路死腔に基づく排泄値異常時にも重要で，理論上，排泄曲線は二項の指数函数の差としてえられる．すなわち，

$$E=Ae^{-\lambda_1 t}-Be^{-\lambda_2 t}+P$$

で示され，具体的には

$$E=\frac{u\cdot C_0\cdot V}{v\left(\frac{u}{v}-\frac{k\cdot RPF}{V}\right)}\left(1-e^{-\frac{k\cdot RPF}{V}\cdot t}\right)$$

$$-\frac{k\cdot RPF\cdot C_0}{\frac{u}{v}-\frac{k\cdot RPF}{V}}\left(1-e^{-\frac{u}{v}t}\right)$$

（但し，$C_0$, V, k については排泄曲線と同じで，尿路死腔を v，尿量を u とする．）

この排泄曲線は明らかな尿路死腔を有する臨床例について確認されたが，なお，生理的にも老幼者，妊産婦乃至重症患者にもみとめられた．

排泄曲線の検討．分析には作図法を用い，graphical な方法をとるのが便であり，従来，二，三の方法が報告されているが，いずれも理論上または実施上多少の難点を有し，完全な方法は知られていない．われわれは任意の採尿測定によつても容易に分析する方法として通常の片対数グラフを利用し，これに 1.0の目盛りに 0（％）を，0.9に10，0.8に20，0.7に30……，0.1に90を，以下0.01に99（％），0.001に99.9％（％）を附したものを用いることにした．これは，対数目盛りに 100－Ｅをとるように考案したもので，理論上 $100-E\fallingdotseq e^{-\frac{k\cdot RPF}{V}t}$ となつて，片対数グラフ上，プロットが直線上に配列することになる．これによつて機能的乃至器質的な尿路死腔の発見を容易とするのみならず，採尿時間に誤りを生じた際にも，作図上容易に15分値を大きな誤差なく推定することができ，排尿時間に厳密な制約を要しない点で便であるものとみとめた，

これは要するに，簡易腎機能検査としてのＰＳＰ排泄試験がその目的により適宜経時的の排泄値を観察することによつて，腎血行動態の推測，腎障害度の適確な発見あるいは尿路異常の判定に用いうることを理論的に証明，これが実測と極めてよく一致することを知つた．

### 84．血清蛋白の免疫学的研究（第１報）

岐阜県立医科大学乾内科

○乾　成美，後藤　俊，渡辺　文彦

dysproteinemia 殊に hyperglobulinemia は臨床上頻繁に遭遇する症状であるが，近年広く血漿蛋白の量的または質的異常を特徴とする疾患群を総括して蛋白病なる概念が提唱されている．われわれは肝硬変症，骨髄腫，本態性高グロブリン血症性紫斑病，マクログロブリン血症，リウマチ様関節炎，エリテマトーデス，ネフローゼ，血白病，胃癌等の血清蛋白を免疫学的に追究し，該蛋白の heterogeneity ならびに各疾患の抗原的相関々係について検索した．

すなわち各疾患患者ならびに健康者の血清蛋白に対応する家兎抗血清と各血清蛋白抗原との間で沈降重層法を行ない，さらにそれぞれの家兎抗血清を健康者血清を用いて吸収試験を行ない，残存抗体成分の有無を検したところ肝硬変症，骨髄腫，形質細胞白血病，本態性高グロブリン血症性紫斑病，マクログロブリン血症では残存抗体成分が認められ，これはおのおのの異常蛋白体に起因すると考えられた．

そこで血清蛋白の異種性の示唆される肝硬変症の吸収抗血清と，肝疾患を含む一般内科的疾患 224例の血清と沈降反応重層法を行なつたところ，肝硬変症の全例のほか，大部分の Banti 症候群，原発性肝癌，一部の急性ならびに慢性肝炎，肝硬変性変化を伴なう閉塞性黄疸，肝嚢腫に抗原価が高く，リウマチ様関節炎の一部にも高値が

認められた.

肝生検を行なつた肝疾患60例について肝組織所見，一般肝機能検査および血清蛋白分画値と沈降反応抗原価との関係を検討したところ，抗原価は間質結合織の増多と比較的密接な関係が認められ，fibrosis の強い例程抗原価は高値を示した．またコバルト反応，CCF，TTT並びに Kunkel 硫酸亜鉛試験と比較的並行関係が認められ，アルブミンとは負の，γ-グロブリンとは正の関係が認められた.

以上の結果から肝硬変症患者血清蛋白の中には先に教室で指摘した如く，肝の硬変性病変にかなり特異的と考えられる heterogenous なγ-グロブリン成分の増量することが結論できた.

次に典型的な paraproteinemia とされるγ-骨髄腫，形質細胞白血病，本態性高グロブリン血症性紫斑病，マクログロブリン血症はそれぞれγ-グロブリン分画の著増乃至泳動 pattern の異常を呈し，γ-骨髄腫，形質細胞白血病の尿異常蛋白の電気泳動所見，超遠心，その他の物理化学的所見より，これら症例の血清蛋白の免疫学的検索で heterogeneityの認められたのはいずれも paraprotein の存在に由来すると考えられる.

次にこれら dysproteinemia の血清蛋白の間の相互関係を検討するために，おのおのの血清とそれに対応する各吸収抗血清との間のすべての組合せで沈降反応を行ない，併せて形質細胞白血病例の尿 Bence-Jones 蛋白とそれに対応する非吸収抗血清についても検討した結果，骨髄腫および形質細胞白血病の血清 paraprotein と後者の尿 Bence-Jones蛋白相互の間にはかなり密接な抗原的相互関係を呈し，他のすべての dysproteinemia および健康者血清とも若干の抗原的関係を示した．またエリテマトーデス，リウマチ様関節炎が二，三の Paraproteinemia および二，三の dyspoteinemia とも抗原的関係を示すことがわかつた.

血清蛋白の異常を示す疾患群には，古くは Apitz の paraproteinemia，さらに Wuhrmann の dysproteinemia の名称があり，三好も血漿蛋白の変化がその疾患の本態または主要症状である如き疾患群をさして蛋白病なる概念を提唱している．われわれは血清蛋白質異常の現象的観点からのみでなく，血清蛋白の物理化学的，免疫化学的，遺伝化学的，さらに組織，或は細胞蛋白乃至酵素蛋白の動的面からもこの蛋白病の概念を明らかにしたいと考えている.

### △85．血清 GOT，GPT およびアルカリフォスファターゼの診断的意義

国立名古屋病院内科
和田　義夫，南川　豊，富田　保和
奥村　清，山本　直明，伊藤　栄一

血清GOT，GPTおよびアルカリフォスファターゼ（以下APと略記）の測定されている症例の内から，他の諸検査，手術または剖検によつて診断の確定された症例をえらび，これら諸酵素活性の測定の診断的価値を検討した．GOT，GPTの測定は Reitman-Frankel 法により，APは Bodansky unit をもつてあらわした.

① 正常値．19才から72才までの健常とみなされた，いわゆる人間ドック入院者と附属看護学院生徒についての測定によれば，正常値はGOTについて平均23.6（範囲36～11），GPTについて平均14.5（範囲28～5）にあつた．性別，年令によつて有意の差をみとめなかつた.

② 急性伝染性肝炎（44例）．最高値を示した症例は，発病第9日に，GOT 427，GPT 336，AP22を示した．大多数の症例はGOT，GPTともに，200台で，GOT<GPT，APは12～6であつた．治療開始後 2.5～1カ月で正常に復帰したが，黄疸の消失よりはおくれる傾向があつた.

③ 血清肝炎（9例）．最高値を示した症例はGOT 377，GPT 294で輸血後40日にみとめられた．極期においては，GOT，GPTともに 200前後を示すものが多く，GOT<GPTの方が多かつた．APは14～10，輸血後1～3カ月に最高値がみられ，治療開始後約1カ月で正常に復帰したが，少数例に回復が甚しく遅延するものをみとめた.

④ 中毒性肝炎（6例）．感冒薬，サルファ剤，BZ 55，クロールプロマジン，酒精飲料によるものを観察した．諸酵素の傾向は前記肝炎と同様，治療開始後1カ月前後で正常値に復帰した.

⑤ 慢性肝炎（22例）．肝炎後GOT，GPTの回復が遷延し，または正常値まで回復するに至らずして，しばしば何度も上昇を示した．APは中等度の上昇をみた．GOT，GPTのいずれが高いかは不定であつた.

⑥ 急性黄色肝萎縮症（1例）．GOT 264，GPT 276，AP18で，15日後に死亡した.

⑦ 肝硬変症(83例)．非代償期に陥つた肝硬変症においては，最高値を示した症例はGOT 128，GPT65，AP8であつた．大多数の症例ではGOT，GPTとも

に正常または軽度の上昇をみたにすぎず，ＡＰ４～８，ＧＯＴ＞ＧＰＴであつた．代償期の肝硬変症では，これら酵素の面からは慢性肝炎との区別困難なものがあつた．

⑧ 原発性肝癌（７例）および転移性肝癌（４例）．黄疸なきものは，ほゞ正常範囲にあつたが，黄疸を伴なうものは，ＧＯＴ，ＧＰＴとも 100前後の中等度上昇を示し，ＧＯＴ＞ＧＰＴ，ＡＰ18～30を示した．

⑨ 胆道癌および癌胆道転移（３例）．つよい黄疸を伴なうが，ＧＯＴ，ＧＰＴは正常乃至中等度上昇をみとめた．ＡＰは高値を示した（44～66）．ＧＯＴ，ＧＰＴのいずれが高いかは不定であつた．

⑩ 胆石症（12例）．胆のう内結石症では，黄疸指数５～15，ＧＯＴ，ＧＰＴ，ＡＰは正常．胆道結石症では黄疸指数25～ 300，黄疸指数 300を示した１例でもＧＯＴ42，ＧＰＴ21にすぎず，他の例でも正常または中等度の上昇であつた．ＡＰは高値を示した（30～14）．

⑪ 心筋硬塞症（27例）．陳旧な硬塞例では異常をみとめなかつた．新鮮な硬塞で最高値を示した症例はＧＯＴ 238，ＧＰＴ79．発作当日から観察しえた症例ではＧＯＴの最高値は第２日にみとめられ，第４～第７日で正常値に復帰した．ＧＯＴの著明な上昇と，ＧＰＴの軽度の上昇をみとめる．ＧＯＴ，ＧＰＴの回復は赤沈，白血球数の回復に先立つておこつた．肝腫大の存するものは，ＧＯＴ，ＧＰＴの軽度上昇があとに残る傾向をみとめた．

⑫ その他の疾患．胃，十二指腸潰瘍，胃癌，遷延性心内膜炎，動脈硬化症，脳出血，心房細動，狭心症発作，腎炎および尿毒症，肺結核，糖尿病には異常をみとめなかつた．

以上，これら酵素の測定が，肝胆道疾患，心疾患の鑑別診断，経過の判断，再発の検出等の目的に，診断的価値が大きいことをみとめた．

### 86．脳幹の機能に関する研究（続報）

九州大学勝木内科
勝木司馬之助，徳山 一郎，高野朔太郎
安藤 朔巳，渡辺 斌，広田 安夫
飯野 耕三，浜松 孝彦，湯地 重壬

Ｉ．脳底動脈血流量に関する研究： 脳血流量に関する実験的研究は，従来多く内頚或は椎骨動脈について行なわれているが，犬では内・外頚または椎骨動脈は複雑な吻合を有するので，これより脳内血流量を推定するには慎重でなければならない．われわれは脳幹の機能を種種の方向から検討して来たが，今回は全身血圧の変化に際しての脳底動脈血流量の変動を中心に観察した．

実験方法： ペントバルビタールソーダ麻酔犬で，Rein の Thermostromuhr の電極を改良したものを用い，経咽頭法で脳底動脈を露出，各種血管剤静注，その他の条件下における股動脈圧と脳底，内頚および外頚動脈血流量を記録した．

実験成績： ① エピネフリン(E)，ノルエピネフリン(Nor E)，ネオシネフリン(Neo S)，テラプチク(T) 等により股動脈圧を著明に上昇せしめた場合，脳底および内頚動脈血流量は増し，外頚動脈流量は減る．しかるにアンギオテンシン（Ag）では血圧を同程度上昇させる量でも，脳底動脈流量は不変または減少の傾向があつた．② 薬物により全身血圧を軽度下げた場合として，パパベリン（P），アールリジン（Ar），カリクレイン（Kl），アセチルコリン（ACh），アミノフィリン(Am) 等では，脳底内頚外頚動脈のいずれにおいても血流量は明らかに増えた．殊にＰ作用は最も確実かつ持続性であつた．③上述の薬物の他 $C_6$，ヒドラジノフタラジン等をやゝ大量静注し著明に血圧を下げた場合は，脳底および内頚動脈血流量は明らかに減るが，外頚動脈では P, Ar, Kl, ACh 等ではその増加を認めた．④出血性ショック時或は大量の降圧剤を用いて血圧を著しく下げると，脳底，内頚動脈血流量は共に減少する．この際 E, NorE, NeoS, Ag, Ｔなどを静注すると，内頚および脳底では増加するが，外頚では減少する．しかしてＴ注射の場合，脳底動脈血流量の増加が最も著明であつた．

考案： 以上の実験より，脳底動脈血流量は一般には内頚動脈と同様，全身血圧の昇降に平行して一過性ではあるが，増減する傾向がある．しかるに Ag では全身血圧が著明に上昇しても脳底動脈血流量は他の薬物の場合と態度を異にし増加しない．このことは Ag が脳底動脈に対しても強力な収縮作用を有することを示唆する事実であつて，重要な所見と思われる．また薬物投与によつて血圧の下降が適度である場合は，脳底動脈血流量は常に増加したが，Ｐではこの作用が特に著明であり，臨床応用の面からも参考となる事実と考えた．血圧を著しく下降させた場合に用いた昇圧剤の中では中枢興奮作用を有するＴが他と異なつて脳底，内頚および外頚動脈のうち，脳底動脈血流量を最も著明に増加させたことは，脳幹機能保持の面から考えて重要なことがらと思われた．

II． 副腎皮質機能の中枢性支配： われわれは視床

下部刺激による副腎皮質機能について検索して来たが，今回は更に二，三の薬物及び内臓神経電気刺激の影響について検討した．

実験方法：　成犬に Hume-Nelson 法を改良したわれわれの副腎静脈留置カニューレを施し，原則として手術の翌日に採血し，17-OHCS 分泌量を求めた．測定法，麻酔法は前報の如くで，一部モヒ使用例もある．われわれの方法では，24時間後動物はストレスからほとんど回復するので，急性実験に比べより生理的な状態で刺激に対する反応性を観察できる．われわれの実験程度の surgical stress では，24時間後 17-OHCS レベルは著しく低下し，かつ変動も少ない．この条件下ではＡＣＴＨに極めてよく反応する．急性実験ではこのような良好な成績は得られなかつた．

実験成績：　①視床下部電気刺激ではかなり広範な部位より効果を認め，17-OHCS 分泌量の時間的変動には凡そ三つの異なつた反応型が得られることは既に報告したが，これには刺激部位との関連が推定された．②よつてその機構解明の目的で，生理的に視床下部前部に存在するとされるワゾプレッシンの影響を見たが，視床下部前部刺激時に見た持続反応型が得られた．Ｅの注射では変化を認め得なかつた．③副腎皮質分泌には神経性支配の有無が問題になつているので，われわれは内臓神経刺激実験を行なつた．まず腰部より内臓神経を横隔膜直上で切断して24時間後 17-OHCS 分泌量のレベルを見るに，大多数例がかなり高い値を示した．従つてこの状態で実験成績を判断することは慎重でなければならぬが，内臓神経に触れる手術操作のストレスでは容易に低値に戻らない．よつて止むを得ず今回はこの状態での神経刺激の影響を見たが，実験例中数例において 17-OHCS の明らかな変動を認めた．これらのことは，内臓神経が副腎皮質機能に対し何らかの影響を持つことを示唆するものと思われる．

考案：　以上の実験は未だ中途で不充分の点が多々残つているので，これを以て視床下部刺激による副腎静脈血中 17-OHCS 分泌量の変動が，如何なる機構によるかを解明することはできないが，体液性或は神経性の機転が考えられることは明らかで，今後さらに実験条件に改善を加えてこの点を究明して行きたいと考えている．

**追加**　　東京大学冲中内科　本橋　賢二

われわれは，従来神経体液性防禦機構に関する研究の一環として，自律神経の副腎皮質ホルモン分泌に及ぼす影響についての検索を行ない，内臓神経の副腎皮質ホルモン分泌において果たす役割の重要性を強調して来た．今回は，内臓神経刺激の条件を変えることにより，副腎皮質ホルモン分泌の状態も異なることを知つたので追加する．

### △87．神経痛に対する考察　特に腹部肋間神経痛について

自衛隊中央病院内科
林　　 豁，松薗　 勉，鈴木　昌伴
笠島　和男，笹村　義一

第6～12肋間神経はその一部または大部分が腹壁に分布している．従つてもし肋間神経痛が存在するものならば，胸痛だけでなく腹痛も起こつてよい筈である．このことは一部の臨床家には既に気付かれているようであるが，文献には殆ど記載されていない．一方において神経痛に対する見解は，国により，人によつて異なり，例えば Cecil 内科書には neuralgia と呼ばれるものは三叉および舌咽神経痛だけであり，ドイツでは H. Scheller は真性肋間神経痛は存在しないとさえ極言している．しかしわが国では本症は多いものと考えられ，例えば大島は 5.6%に，矢野は10.5%に外来患者中に神経痛をみている．われわれの病院はその性格上原因不明の腹痛精査のため送院される患者が多く，われわれは数年前からこれらのうちに肋間神経痛が含まれていることに気づいていた．その症例の一部については既に発表したが，ここには主として昭和34年7月から36年4月までに集めた原因不明の腹痛で，腹部肋間神経痛と推定される58症例についての臨床的観察の結果について報告し，特にわれわれの行なつた治療成績について検討し，さらにその他の神経痛症例78例を含めて神経痛一般の治療法について考察を試みた．

他の器質的疾患を除外した腹痛患者58例のうち21例は入院，37例は外来患者で，男39例女19例である．年令は19才以下5，20～29才21，30～39才13，40～49才14，50～59才4，60才以上1である．罹病期間は1カ月以内21，2～6カ月15，7～12カ月8，1～2年6，3年以上8であつた．神経痛の診断基準として，①一定の神経の領域における疼痛，②疼痛が発作的に起こるか或は発作的に増強する，③神経の走向に沿い圧痛点を証明する，の3点があげられるが，なおこの他，④各種神経痛治療剤を用いて治療による診断（diagnosis exjuvantivus）も参考とした．

腹痛部位は上腹部45（右27，左18），中腹部9（右5左4）下腹部5（右2左3），うち両側性のもの3．圧痛点は上腹部では肋骨弓直下に認められること多く，その他直腹筋外縁に認められるものが多い．圧痛点の認められる肋間神経はⅥ11，Ⅶ17，Ⅷ21，Ⅸ9，Ⅹ4，Ⅺ4，Ⅻ1でⅧが最も多かつた．腹壁のほか，相当する肋間にも圧痛点を認めることが多いが，必発ではない．圧痛の表在性（腹筋を緊張させても消失しない．）および皮膚自身の"つまみ痛"も参考となる所見であつた．疼痛の発作性も重要で，特に食餌と関係のないことが特徴であるが，稀には空腹痛の如く起こり，時に悪心，嘔吐を伴ない胃潰瘍或は胃炎等と紛らわしい場合がある．鑑別診断に当つては尿，糞便の異常，発熱，黄疸，白血球増多等，他覚的所見に注意する他，胃腸，胆嚢，尿管等のX線検査，内視鏡検査等を行ない器質的疾患を除外した．過去において誤診されていた疾患は胆石又は胆嚢炎7，消化性潰瘍6，肝炎3，腎結石3，胃痙攣2，膵臓炎2であり，虫垂炎として手術を受けたものが6例あるが，手術後も同様の疼痛を繰返したものがあつた．1例は胃潰瘍を疑われ開腹術をうけたが，異常なく，2年後に胃癌が発生した．また，慢性腎炎に伴なつた1例は頑固な右上腹部痛を訴え，nephralgie を疑われ，腎剥皮術をうけ一時疼痛が軽快したが，間もなく再発した．最も鑑別困難なものは胆道ジスキネジーで，胆道疾患の際の小野寺氏圧痛点，沢田氏G点，Robson 氏圧痛点等はいずれも肋間神経の圧痛点に類似しており，いわゆる胆道ジスキネジーの中には肋間神経痛がかなり含まれているのではないかと考える．

治療は主として次の方法によつた．① phenacetin，pyrabital 内服，② procain 局所（皮内）注射，③ irgapyrin 内服或は注射，④ rheumazon 内服，⑤ lacarnol forte＋$V.B_1$＋V.P静注（本法は柏戸氏の創意による）．⑥ＰＡＧ皮注（試作品），このうち，①は主として発病日浅く軽症なものに用い，⑤は他の方法で軽快しない頑症のみに用いた．治療結果を綜合すると，58例中54例に以上のいずれかを応用し有効40，無効6，不明8の結果を得た．各治療法の効果を比較すると有効率は① $^{5}/_{11}$45%，② $^{4}/_{6}$ 67%，③ $^{13}/_{18}$ 72%，④ $^{15}/_{20}$75%，⑤ $^{4}/_{5}$ 80%，⑥$^{4}/_{6}$67%であつた．すなわちこれら腹痛患者の多くは上記神経痛治療剤が奏効しており，diagnosis exjuvantivus の点からも腹部肋間神経痛は妥当なものと考える．次に他の明らかな神経痛について上記治療法の効果を比較してみた．すなわち三叉3，後頭10，上腕4，肋間（腹部以外）45，坐骨12，その他4，計78例の神経痛症例に上記方法および⑦ザルグレ又はザルブロ静注を行ない，有効率は① $^{8}/_{15}$ 55%，② $^{4}/_{6}$ 67%，③ $^{13}/_{20}$65%，④ $^{9}/_{15}$60%，⑤$^{4}/_{4}$ 100%，⑥$^{12}/_{17}$70%，⑦$^{3}/_{8}$38%であつた．症例の選択が平等でないため厳密な比較はできないが，⑤が優れた効果を示していることが注目され，③も副作用を考慮して比較的重症に用いたが，良効をあげており，⑥も試作品ではあるが将来有望と認められる．

### 88．自律神経失調症の研究

東邦大学阿部内科 ○阿部達夫
里吉営二郎，本間　光夫，安部井　徹
蒲谷　良夫，安部井瑠美子，佐伯誠也
筒井　末春，佐野　昇，保科　光平

私達は本学会において，すでにいわゆる脚気様状態の中に，自律神経失調症とすべきものが，かなり多数に含まれていることを報告した．今回はさらにこれら自律神経失調症の診断，治療などにつき種々の面より検討した．

検査の対象としては，いわゆる自律神経失調性愁訴を有し，諸検査によるも器質的変化を証明しえなかつた54例，本態性高血圧症を伴なつた起立性低血圧症11例，胃下垂症8例，本態性低血圧症11例，本態性高血圧症10例，その他の疾患23例，計 117例をえらんだ．

まず，健康者と自律神経失調症と思われるもので，自律神経安定剤の有効群と無効群の3群において，次の諸項目について比較検討した．すなわち呼吸曲線，安静呼吸後の呼吸停止時間（A），および深呼吸後の呼吸停止時間（B）を比較すると，呼吸曲線不整やAが30秒以下とか，B≦Aというが如き異常を示すものは健康者群には極めて少なく，失調群では有効群(96.9%)，無効群(81.4%）と共に高率にみられ，ことに有効群に多い．

次に立位心電図における $T_2$ の減高は健康者ではすべて0.12mV 以下であるのに，有効群および無効群ではそれぞれ0.12mV 以上の減高を示すものが，かなりにみられ，ことに循環器系愁訴をもつものに多少高率にみられた．

以上より呼吸曲線，呼吸停止時間，立位心電図T減高は自律神経失調症の診断の screening test として役立つことを知つた．

Wenger-冲中法による自律神経テストは有効群，無効群において，安定剤治療の前後に施行して，比較検討したが，その間に一定の傾向はえられなかつた．また

noradrenaline テストの成績も, parasympathetic index (P.I.) をもつて判定したが, 同様に一定の傾向はえられなかつた.

次に上記の有効群, 無効群の各18例について, mecholyl test を行ない, Gellhorn, 冲中, および諏訪の判定法によつてそれぞれ判定してみた. 諏訪法に従うと, 有効群では治療前後において, S型からN型, P型からN型に移行するものが大多数で, 無効群では治療前後で同型にとどまるものが多く, 臨床的推移ときわめてよく一致した. また有効群ではN型からN型は少なく, 無効群では逆にN型からN型が多かつた. しかし Gellhorn あるいは冲中法による判定では一定の傾向はえられなかつた. そこで諏訪法にしたがつて mecholyl test をさらに多くの症例について検討してみた. その結果安定剤有効群では, 大多数は治療前S型またはP型を示し, 治療後1例を除いてすべてN型になるのに対し, 無効群では治療前N型のものが多く, またP型あるいはS型のものは, 治療後もそのまゝ変動しないものが多かつた.

高血圧症に伴なつた起立性低血圧症では, 治療前はすべてP型を示し, 安定剤治療により自覚症および起立性低血圧が消失し, mecholyl test は正常化した. 本態性高血圧症ではP型に傾くのに反して, 本態性低血圧症では逆にS型に傾いた. 本態性低血圧症の2例で安定剤治療前S型で, 治療後N型になり愁訴は消失したのに, 血圧は上昇しなかつたものがある. このさいの愁訴は自律神経失調症にもとづくものであり, 低血圧はそれとは一応別個のものであることが想像された.

胃下垂症ではN型に入るものが多く, また安定剤もほとんどに無効であつた.

ノイローゼもN型に入るものが多く, 一応自律神経失調症とは別個に取扱われるべきで, 安定剤のみでは効果がみとめられなかつた. その他の疾患では概してN型が多かつた.

以上により自律神経失調症の確実な診断および治療方針の決定には, 諏訪法判定による mecholyl test が役立つことを知つた.

次に Schellong の起立試験と mecholyl test との関係をしらべて見た. 起立後基線より上昇するものを昇圧過剰型, 基線附近を上下するものを正常型, 基線に達しないものを不全型とすると, 昇圧型にはS型が, 正常型にはN型が, 不全型にはP型が多い傾向を示したが, 完全な一致はえられなかつた. また起立性低血圧症で安定剤有効であつたものでも, この両テストの成績の推移は必ずしも一致しなかつた. 次に高血圧症に伴なつた起立性低血圧症と, 若年者のそれを比較して見ると, ともに自律神経安定剤により効果を認めたが, 前者においては mecholyl test にP型を示し noradrenaline は起立後減少した. 後者では逆に mecholyl test はS型を示し, noradrenaline は起立後増加した.

以上の成績より起立性低血圧症は, 高令者と若年者におけるものでは成因がことなり, 前者では交感神経系の器質的障害が関係するが, 後者では自律神経失調症の範疇に入るものと思われるが, なお今後の検討にまちたい.

**89. 脳卒中に関する研究（続報）老年者特に脳血管障害例の出血性素因並びに凝血因子について**

日本医科大学新内科
○新　城之介, 吉村　正治, 本田　信義
和田　行一, 伊東　亨, 河野　靖
宮道　文夫, 岩根　弘明, 川本　道夫
赫　彰郎, 増谷　祐郎

近年脳血管障害, 血栓性静脈炎, 特に心筋硬塞などに対して抗凝固剤, 血管強化剤などの応用が試みられているが, 脳卒中という大きな侵襲が起こつた場合, 生体の反応として種々の因子の変化, 例えば出血に対してはこれを阻止するような反応が起こることが考えられる.

心筋硬塞においては Beaumont, Heinecker 等は血液凝固性の低下する時期のあることを認めているが, 脳卒中についてのこの方面の研究は少なく, 特に卒中発作時における研究はないようである.

われわれは脳卒中, 特にその発作時における出血性素因ならびに凝血因子の態度を明らかにせんとし, 脳卒中発作（16例）を含む老年者 114例についてその検索を行ない興味ある成績を得たので報告する.

対象は健康老年者15, 老年高血圧者20, 脳動脈硬化症27, 発作後3カ月以上を経過した脳卒中後遺症36, および発作後第2病日までの脳出血9, 脳血栓7の計 114名で, 年令は56才から96才までで平均73才である. これらについて血圧, 出血時間, 上肢毛細血管抵抗, 凝血時間, 血小板数, 一段法プロトロンビン活性, 第5因子および第7因子を測定し, その比較検討を行なつた. 出血時間および凝血時間は高血圧者, 脳動脈硬化症, 脳卒中後遺症においてはいずれも健康老年者に比べて明らかに延長しているのに対し, 脳卒中発作例では短縮が認めら

れた．上肢毛細血管抵抗は高血圧者においては著明に減弱せるもの多く，脳卒中後遺症，脳動脈硬化症においても減弱が明らかであるが，脳卒中発作例では血管抵抗減弱せるものが減少していた．

血小板数は高血圧者，脳動脈硬化症，卒中後遺症例では減少の傾向があり，卒中発作例ではこれらに比し増加の傾向が認められた．一段法プロトロンビン活性は高血圧者，脳動脈硬化症，脳軟化例では健康老年者とほとんど差がなかつたが，脳出血発作例では増加の傾向を示した．第5因子および第7因子は脳出血初期例では明らかな増加を示し，他の脳血管障害例では高血圧者とほとんど差がなかつた．これらの各因子を連続5日間追求した成績のうち，高血圧症と脳出血発作例の成績を比較すると，出血時間，凝血時間，プロトロンビン活性，第5因子は高血圧者ではほとんど変動がないのに対し，脳出血例では第3病日前後において出血時間，凝血時間の短縮，プロトロンビン活性，第5因子の増加傾向が著明となるようである．

かくの如く，健康老年者に比し高血圧症，脳動脈硬化症においては出血時間，凝血時間の延長，毛細血管抵抗の減弱，血小板数の減少の傾向があり，これらは出血を起こし易い状態にあるものと考えられるが，脳卒中初期，特に脳出血発作例では出血性素因が減少して，1段法プロトロンビン活性，第5因子および第7因子が増加し凝固促進の傾向がある．しかし発作後3カ月以上の卒中後遺症では，出血性素因並びに凝血因子は脳動脈硬化症，高血圧者とほゞ等しく，脳卒中初期における反応が消失して発作前の状態にもどつたものと考えられる．かかる脳卒中発作，特に脳出血初期における出血性素因の減少，凝血因子の増加傾向は侵襲に対する生体反応の現われと考えられるが，高血圧者に副腎皮質ホルモンを筋注し，プロトロンビン活性，第5因子の態度を追求すると，1時間後にはいずれも著しい増加を示し，2時間後には多少減少するが，前値よりも明らかに高く，その影響は24時間後もなお持続している．

以上われわれは老年者各種脳血管障害例について出血性素因ならびに凝血因子の態度を検索し，高血圧者，脳動脈硬化症では出血性素因が高まつているが，脳卒中，特に脳出血発作時には生体反応として，出血性素因の正常化，凝血因子の増加傾向が現われること，副腎皮質ホルモン投与によつても同様の傾向が得られることを述べた．

**追加，質問**　　関西医科大学内科　大久保　滉

私の経験では脳卒中後，片麻痺が起こると毛細血管抵抗に左右の差が出る(麻痺側が高くなる)．故にこの測定には麻痺側，健側を考慮する必要があると考えるが，その点如何．

**答**　　日本医科大学新内科　新　城之介

私どもは上肢毛細血管抵抗は Rumpel-Leede 法で測定したもので，患側で観察している．個々の例については御追加のように全例が上昇したかどうか記憶しないが，全体としてみると抵抗の強いものが高血圧者よりも増加しているということになつた．

**90．自律神経体液性調節機構に関する研究**

**1） 膵内分泌の神経体液性調節の研究**

**2） 甲状腺，下垂体副腎皮質系の中枢性調節に関する研究**

**3） 循環器系自律神経支配の組織化学的研究（monoamine-oxidase（MAO），noradrenaline 様蛍光物質(NAd-Fl)，cholinestelase（ChE）の分布）**

東京大学沖中内科

○沖中　重雄，吉川　政己，池田　正男
小坂　樹徳，鎮目　和夫，井林　博
宇尾野公義，本橋　賢二，藤田　拓男
飯野　史郎，室　隆雄，二宮　陸雄
松田　邦夫，田辺　等，大沢　仲昭
村川章一郎，上田　敏，長滝　重信
横田　竜彦，松崎　宸，朝長　正徳
三浦　恭定，森井　浩世，内川　澄

1） 前回までに，膵島 insulin 分泌，ならびに，膵島亜鉛の消長に関連し，神経性調節支配機構の一端をのべて来たが，今回はその延長として，強力なキレート能（Zn 結合能）を有するＥＤＴＡ塩の insulin 分泌作用と，その神経性調節についての成績を報告する．EDTA-$Na_2$および Ca 塩 1.6乃至 1.8%10ccを10分間に犬の上膵十二指腸動脈内に注入すると，20分後に極値に達し，約15分間持続する上膵十二指腸静脈血漿中の insulin 濃度の亢進を来たす（下垂体副腎髄質剔出ラッテ法）．対照として，同量の EDTA-Ca 塩を脾静脈内に注入した際には insulin 濃度の亢進を認めない．この所見から考えると，ＥＤＴＡによる insulin 分泌亢進作用は，膵局所性に惹起されるものと解される．この現象はしかし，予め，右迷走神経，或は，両側大小内臓神経切断後には，いずれの場合も惹起されなくなる．膵島$\beta$顆粒お

よび Znが insulin 分泌の神経性調節と如何なる関係にあるかについては，なお充分には解明されていないが，われわれが今までに報告して来た研究，すなわち，膵島 insulin 分泌が右側迷走神経刺激により亢進すること，この際膵島 Zn が insulin 分泌と共に減少し，またこの Zn の蓄積に対し，内蔵神経が積極的な支配を有していること，また，膵島腺腫（insuloma）においては，血中に過剰 insulin 分泌が存在するに拘わらず，insuloma の細胞質は Zn が証明されにくいこと等の実験的，臨床的所見から考えて，β細胞内で生成される insulin は細胞質内で Zn と結合して不溶性の insulin-亜鉛複合体となり，β顆粒の形で貯えられており，この Zn との複合体の形成によつてβ細胞の insulin 生成と分泌が調節され，とくにこの複合体の形成と神経性調節とは不可分の関係にあると考えるに至つているが，以上のＥＤＴＡの insulin 分泌促進作用が神経の存在と不可分の関係にある事実から，このＥＤＴＡ塩の効果も膵島 Zn の変動を介して行なわれる可能性があり，膵島 insulin 分泌に対する神経系の意義がさらに強調されるのである．

2） 下垂体副腎皮質系に対し，前回報告で前頭葉眼窩面後部および扁桃核群の刺激が頸静脈血中ＡＣＴＨの上昇，副腎静脈血中 17-OHCS の増加を来たす．すなわち，促進的効果を有すること，海馬の刺激はむしろ抑制的に作用することをのべたが，今回は，甲状腺ホルモンに対するこれら大脳辺縁系の態度を検討した．あらかじめ$I^{131}$で標識した犬について，扁桃核群の刺激には脳研式定位固定装置により，また海馬刺激には脳波のコントロールのもとに，本実験２～５日前に刺激針の植込みを行ない，また，前頭葉眼窩面後部の刺激は直視下で行なつた．

その結果，前頭葉眼窩面後部および扁桃核群の刺激では４例ともに甲状腺からの無機および有機沃度には有意の変動を認めなかつた．これらの部位の刺激では著明なＡＣＴＨ分泌促進が認められた．これに反し，海馬の刺激では刺激により10例中８例において，刺激後15～30分より無機および有機沃度の著明な増加を認めた．その増加は甲状腺静脈血中濃度において，２～11倍にも達するものである．海馬はＡＣＴＨに対しては分泌抑制効果の見られた領域である．

われわれはさらに先に報告した McKenzie 変法によつて以上の実験で刺激効果の認められた４例において，刺激前および後30分の頸静脈血中ＴＳＨを測定したが，その結果，１％１例，２％１例，５％２例と有意の増加が見られた．すなわち海馬刺激は下垂体よりＴＳＨ分泌効果を来たすものと考えられる．

3） われわれは，従来，自律神経系を酵素化学的活動の面から組織化学的に形態学的に観察する方法を試み，知見を発表して来たが，ここでは血管系の自律神経支配の成績をのべる．血管系の自律神経支配は生理的にはかなりよく理解されているが，形態学的に自律神経支配の状況を捕捉することには幾多の困難があつた．組織化学的に観察すると，この問題もかなりよく形態学的に理解が可能である．すなわち，アセチールコリン分解酵素コリンエステラーゼ（ChE）活性を示すものをコリン作働性，monoamine-oxidase（MAO）活性を示し，ノルアドレナリン蛍光（NAd-Fl）を示すものをアドレナリン作働性として観察すると，一般に血管壁中膜にはＭＡＯおよび NAd-Fl が一様に明瞭に証明され，ChE 活性は外膜にそつて断続的に分布する．また MAO, NAd-Fl が毛細管を除くほとんど全血管壁中膜に証明されるに対し，ChE 活性は冠，舌，腸管，陰茎，膀胱，腎糸球体血管等一部の血管に限られて存在する．この所見から考察すると，血管の自律神経支配はアドレナリン作働性，すなわち交感神経支配が優位を占める如くであり，コリン作働性，すなわち副交感神経支配は，上述の如き，特に血流の増加，血管拡張の盛んであると考えられる血管を中心に比較的豊富に分布している如き印象を与えるのである．

われわれは，心房脂肪組織，一部心筋内，大静脈起始部前壁から右心房にかけて，また大動脈起始部にＭＡＯ活性陽性の神経細胞が存在することを認め，特に，われわれが新しい知見として発表した核陽性型神経細胞，これは，交感神経性の性格が特に強力と考えられる神経細胞に証明され，色々な吟味の結果，この核陽性型神経細胞は交感神経性細胞を選択的に形態学的に標識する神経細胞として，自律神経細胞の分類上，有力な知見として提唱しているものであるが，この種の神経細胞の混在を証明するこの知見は，心臓の自律神経支配の状況を一層詳細に示す所見であり，われわれは他の諸臓器についても，これらの知見を応用し自律神経支配の様相を従来より一層明らかにしつつあり，その一端をここにのべた次第である．

### 91．生体反応における神経体液性調節に関する研究

久留米大学倉田内科
○倉田　誠，平井　弘之，松林　晧爾
中園　智規，久持　義雄，中元　克巳
富永　秀敏，奥村　健

目的及び方法：家兎及びヒトで，諸種刺激（ヒスタミン注射，副腎摘出および寒冷）を与え，それに対する生体の反応（血糖，白血球および流血量の変化）を検索すると共に，その神経体液性調節機序を究明せんとした．

結果：（Ⅰ）　a)家兎にヒスタミンを静注すれば，血糖，白血球は増加するが，予めクロールプロマジンの注射を行なえば抑制される．b)ヒスタミン注射1時間後の家兎血清を健康家兎に注射すれば，血糖，白血球の増加がみられ，この場合クロールプロマジンの前処置によりその増加は抑制される．c)家兎で一側副腎摘出を行なえば，1～2時間後，血糖，白血球の増加を来たす．この増加はクロールプロマジンの前処置により抑制しうる．d)一側副腎摘出1～2時間後の家兎血清を健康家兎に注射すれば，血糖，白血球の増加が起こり，この場合も注射前にクロールプロマジンを投与することによりその増加を抑制しうる．e)クロールプロマジンを注射し，その後一側副腎摘出を行なつた家兎の血清を健康家兎に注射した場合には，血糖，白血球の増加を来たさない．f)一側副腎摘出家兎血清中に含まれる白血球・血糖増加物質が何かを明らかにせんとして，かゝる血清とアドレナリン，ノルアドレナリン，ハイドロコーチゾン，ＡＣＴＨとを，白鼠白血球酸素消費および白鼠好酸球数の変動を指標として比較検討したが，この血清はＡＣＴＨに類似していた．すなわち，アドレナリン，ノルアドレナリン，ハイドロコーチゾンでは，白鼠好酸球数の減少を来たす量で，白鼠白血球酸素消費を明らかに抑制しうるが，ＡＣＴＨおよびこの血清では，白鼠好酸球数の減少は来たすが，白鼠白血球酸素消費は抑制しえない．なお，クロールプロマジンを投与して一側副腎摘出を行なつた家兎の血清および健康家兎血清では，白鼠好酸球の減少も白鼠白血球酸球消費の抑制も共にみられない．g)以上のことから，一側副腎摘出1～2時間後の家兎の血清の中には，ＡＣＴＨ様物質が含まれ，クロールプロマジンはその分泌を抑制するよう作用すると思われる．

（Ⅱ）　温度刺激による皮膚血管反応をヒトで検索せんとして，知覚脱失を伴なう片麻痺，または対麻痺患者，片麻痺のみの患者および健康者について，皮膚の一部に寒冷刺激（4℃）を与え，他の部の皮膚の流血量の変化を pheograph にて検索し，次の結果を得た．

a)健康者においては，一側の手又は足の寒冷刺激により，他のいずれの部にも一過性の流血量の減少，すなわち血管収縮反応を来たしうる．b)知覚脱失を伴なう対麻痺患者では，知覚脱失域に寒冷刺激を与えれば，いずれの部にも血管収縮反応を来たさない．c)右片麻痺のみの患者では，いずれの部に寒冷刺激を与えても，常に血管収縮反応がみられる．d)右片麻痺の外同側の知覚脱失を伴なつた患者では，右側の知覚脱失域に寒冷刺激を与えれば，他のいずれの部においても血管収縮反応はみられない．しかし反対側の健常皮膚域に同刺激を与えれば，知覚障害なき部の皮膚には血管収縮反応を来たしうる．e)以上の如く，寒冷刺激による血管収縮反応は，知覚脱失域の刺激では起こらず，従つて本反応発現にあたつては，皮膚で感受された寒冷刺激が，知覚路をへて中枢神経系の高位中枢に伝達されることが必要であるように思われる．なお血管反射の反射弓を Wiggers は延髄の高さに求めんとしているが，上述の成績では寒冷刺激の場合，さらに高位に達するように思惟されるようである．

### 92．（中　止）

### 93．体温の研究（第35報）体温調節機序についての再検討

東京大学田坂内科
○田坂　定孝，吉利　和，小田　正幸
冨家　崇雄，吉植　庄平，友野　隆
穂坂　博明，岡　繁樹，荒木　嘉隆
平野井直英，高橋　政夫，鈴木　秀郎
高谷　治，町野竜一郎，佐藤　昌伸
山根　至二，前原　晃一，余村　吉一
鈴木　辰昭，遠藤　健，清水　直容
篠浦　旭，柴田　俊郎，斎藤　史郎
国井　乙彦，山田　律爾，田岡　賢雄
岡庭　弘，入来　正躬，尾形　悦郎
井上　昇，中村　耕三，小出　桂三
兼子　俊男

われわれは細菌性発熱物質，無菌炎症，環境温の変動，中枢穿刺等による化学的，物理的に発熱の本態を解明してきた．前報においてはモノアミン酸化酵素阻害剤前処置後セロトニン前段階物質である 5-hydroxytryptophan を投与して，脳内セロトニンが著明に増加すると異常な高体温が発現することを認めた．

この度はこの本態を究明したので報告する．

動物は主としてウサギを使用しサーミスターで直腸温を測定した．投与薬剤はβ-phenyl-ispropylhydrazine (JB 516), 5-hydroxytryptophan (5 HTP), Dopa，レセルピン，ウインタミンなどである．

(1) 確実に発熱するＪＢ 516と５ＨＴＰとの組合せ量； 両剤とも pro kilo 10mg以上の場合に異常体温上昇をきたした．

(2) 投与間隔； 両剤同時に投与した場合は勿論，30～120分に亘つて投与した場合にも pro kilo 10mg以上であれば著明な体温上昇がみられ動物は死亡した．

(3) 体温上昇値阻止実験； かかる異常の体温上昇を如何なる薬剤で阻止できうるかをみた所，まずレセルピン１mgの投与の影響では，前処置，後処置のいずれでも，ＪＢ 516，５ＨＴＰ併用による体温上昇を阻止できなかつた．クロールプロマジンでは，前処置の場合には体温上昇を阻止したが，後処置の場合には体温上昇には影響しなかつた．その他塩酸モルヒネを投与しても体温上昇を阻止しえなかつた．

(4) ５ＨＴＰの代りに Dopa とＪＢ 516 とを併用したが，前項にみられたような異常体温上昇は認められなかつた．

(5) 内因性発熱物質の検討； かかる本体温上昇時に血清を採取して発熱性をみたが，発熱性は認められなかつた．

(6) $O_2$ 消費量をラッテについてみると，著しく体温が上昇するにつれて増加するのが認められた．

(7) 肝脳呼吸係数； 薬物自体の影響と注射時の異常体温上昇時についてみると，前者では著明な変化は認められなかつたが，後者の場合，大脳・間脳では増加し，肝では減少の傾向がみられた．

(8) 肝 nucleotide 代謝； ＪＢ 516と５ＨＴＰ併用による体温上昇時の早期と後期とに分けてみると，前者では nucleotide 燐酸部分の代謝回転の低下はあるが，ＡＴＰの回復が起こつている．

(9) 糖代謝； 血糖では一定の傾向がなく，乳酸，焦性ブドウ酸では増量がみられた．

(10) 芳香族アミンの変動； 本実験がＪＢ 516の投与であるので当然組織内のセロトニン，カテコールアミンの増量が考えられる．セロトニンは体温上昇時は勿論，クロールプロマジンで体温上昇を阻止しても対照の２～３倍の増加がみられた．カテコールアミンは脳では体温上昇時は著明に増加し，体温上昇阻止時には不変であり，副腎では逆の傾向がみられた．

(11) 脳内コリンエステラーゼ活性； 大・小脳，脊髄では増加，間脳，延髄では減少，中脳，橋では変動は著しくなかつた．

(12) ポーラログラフィーによる脳，耳朶組織 $O_2$ 濃度； 体温上昇時には耳朶温，$O_2$ 濃度は下降を示し，脳内 $O_2$ 濃度はほとんど上昇が認められなかつた．

(13) 組織学的検討； 脳，肝，脾，副腎等について調べたが，充血像以外には著変はなかつた．

結び： これを要するに，モノアミン酸化酵素阻害剤であるＪＢ 516と５ＨＴＰとの併用によつてのみ異常体温上昇がみられ，しかもＪＢ 516の前処置の場合に限られ，Dopa, Iproniazide 等と５ＨＴＰとの併用では急激な体温上昇はみられない．さてこの事実の原因について種々しらべてみた．まず体温上昇の各時期の血清の発熱性をみたが，内因性発熱物質は証明できなかつた．次に代謝面との関係をみると，糖代謝，$O_2$ 消費量では体温上昇と平行関係にあり，肝では体温急上昇期には nucleotide 燐酸部分の代謝回転の低下，呼吸の抑制，熱産生は減少し，また脳・耳朶酸素濃度および耳朶温共に下降を示し，間脳のコリンエステラーゼ活性も低下する．芳香族アミンは，特にセロトニンでは体温上昇時には２～３倍の増加がみられ，カテコールアミンは体温上昇が阻止されている時には増加がみられない．またかかる異常体温上昇をきたす原因の一つとして，組織の広範な崩潰も考えられるのであるが，組織像にはみるべき変化がなかつた．

以上から綜合して，セロトニンとノルアドレナリンの増量がみられる時に体温の急上昇がみられ，しかしてその際，脳，耳朶組織 $O_2$ 濃度の低下，耳朶温の下降，間脳のコリンエステラーゼ活性の低下，また肝における熱産生の減少が証明せられる等の点から，本反応は中枢性温調節能の変調によるものと考えられる．

**――第３日・７月３日（月）午前８時開会――**

**座長**　鹿児島大学教授　佐藤　八郎

**94．血小板に関する研究（続）血小板無力症（Glanzmann）について**

東邦大学森田内科
○森田　久男，江幡　良子，加々美光安
田部　昭山，中村　昌弘

血小板無力症（Glanzmann）患者（５症例）の血小

板および骨髄巨核細胞につき検索し，かつ他の諸種出血性素因患者における検索成績と対比検討した．なお5症例中，家族に同様の出血性素因を認めたものは2例であり，また1例を除き何れの例にも脾腫が確認せられた．

血小板数は2例に軽度の減少が見られたが，1例では正常であり，他の2例では増加乃至増加の傾向が認められた．

I．超薄切片につき，血小板を電子顕微鏡的に観察した．

正常血小板について見ると，細胞膜は単層で，細胞質には一般にびまん性に微細顆粒が認められる．また光学顕微鏡で微細顆粒として見られるものに一致すると目される円形乃至楕円形の顆粒（granulomer α）が存在するが，これは電子密度の高い均質な基質を有し，より電子密度の高い外膜に包まれている．ミトコンドリアは極めて小である．

endoplasmic reticulum は大小の均質無構造の内腔を有し，膜表面には電子密度の高い円形顆粒が存在する．Golgi 野が認められる．なお円形乃至楕円形で均質無構造の明るい内腔を有する空胞があり，その辺縁部には電子密度の高い小顆粒が並列する．またそれと変つた特異な空胞が少数存在する．すなわちその辺縁部に直約0.02μの円形構造が並列する．偽足には一般にびまん性微細顆粒が存在するのみである．

血小板無力症では，granulomer α は電子密度が著しく高く，その外膜はさらに電子密度の高い小顆粒を有する．endoplasmic reticulum は明らかな腫脹，増大を示す．細胞質にびまん性に存在する微細顆粒は正常に比し電子密度高く，かつ大きい．

血友病Aでは，granulomer α は正常に比し，電子密度がやゝ高いようである．endoplasmic reticulum はやや乏しく，ミトコンドリアの数も少ない傾向が認められ，全体として構造に空疎な感じを受ける．しかして細胞質には電子密度の高い（血小板無力症程ではない）微細顆粒がかなり多数存在する．

血友病Bの血小板は正常のそれに近いようである．Willebrand-Jürgens病では若干の変化が見られるようであるが，これについては更に検討を加えた後に成績を発表する．

以上により，血小板無力症患者血小板は，電子顕微鏡的に明らかに特異な性状を具えているものと考える．

II．多血小板血漿に塩化カルシウムを再加し，凝固過程における血小板の態度を位相差顕鏡微的に観察した．

正常者試料では，均等に浮遊していた血小板は1分前後で十数個乃至数十個宛集合して集塊を作り，数分後には個々の集塊における血小板が互に緊密に凝集し，個々の血小板がそれぞれ全く識別しえざるにいたる．その後析出するフィブリン糸がその血小板集塊に放射状に附着する．

先天性無フィブリノーゲン血症患者試料では，その血小板集塊形成は全く正常で，この際フィブリン糸の存在を必要としないことが確実である．

血友病AおよびB患者試料においても，フィブリン糸析出遅延にかかわらず，血小板集塊形成は正常の場合とほゞ同速度で進行する．しかし時としてその集塊は正常に比して小である．

パラ血友病および Willebrand-Jürgens 病患者試料では，凝固の進行過程におけるその態度は正常の場合と異ならない．

血小板無力症患者試料では，血小板はフィブリン糸の析出を見るにいたる頃にも，なお集塊を形成する傾向を示さない．またフィブリン糸は血小板に余り附着せず，フィブリン網は無秩序である．

以上の実験成績のうち，血小板にフィブリンの余り附着しない事実は，先に指摘した如く本症患者血液に血餅退縮の起こらない理由であると思われる．また凝固の進行過程における血小板集塊形成の様相は，血管壁破壊に際して生ずる血小板血栓の意義の重要さを明示するものと考えられる．

血友病その他の凝血障害を有する患者において，血管壁に損傷が生じても，多くの場合一旦止血するのは，血小板血栓形成に負うところ大であり，他方血小板減少症および血小板無力症において，血管壁に損傷の生じた際止血し難いのは，血小板血栓形成の行なわれ難いことに大きな責があると思われる．

III．血小板無力症患者の骨髄巨核細胞は，普通の染色によつては，その形態，染色性ならびに顆粒の性状等に，共通の顕著な変化を示さない．たゞ同細胞と産生された血小板との粘着が余り見られない．これは本症における一特徴とみなし得る．

**95．造血促進因子に関する研究（第7報）諸内分泌腺と造血能ならびに本因子産生と腎組織像**

群馬大学中尾内科
○中尾　喜久，岡　一明，白倉　卓夫
今村　貞司，田中　英雄，柳沼　碧
大和　建昭，土屋　純

赤血球産生に対する体液性調節機構の存在は，最早疑う余地がない．演者らもその機構，特に erythropoietin に関する研究成績を報告してきた．今回は既知の諸内分泌腺と赤血球産生との相互関係，さらに erythropoietin と腎組織との関連について検索した成績を報告する．

実験動物にはウサギあるいは Wistar 純系ラットを用いた．被検動物自体の赤血球産生能を判定するには，放射性鉄を静注，一定時間後に末梢赤血球に利用された放射性鉄量を測定し，血漿中 erythropoietin 活性の判定には，絶食ラットを用いて bioassay した．

下垂体，甲状腺，副腎，性腺を単独に，あるいは組合せて摘出し，術後一定時日を経て体重の 1.5% の瀉血をする．500mmHg気圧室に入れて hypoxic anoxia にする．あるいはコバルト塩を注射するなどの造血促進刺激を加え，赤血球産生能に及ぼす影響を検討した．これら内分泌腺を摘出した動物の赤血球産生能は著しく低下するが，造血促進刺激によく反応する．この事実は，内分泌の機能が正常造血能を維持するに必要な役割を演じてはいるが，直接的な regulator でないことを示唆している．

次に，下垂体摘出ラット，下垂体・副腎同時摘出ラットに ACTH（Armour 社 ACTHAR 2mg/100g体重2回）を投与すると，下垂体摘出ラットではもちろん，副腎をも同時に摘出したラットでも明らかに赤血球産生が促進される．ACTHAR の純度，副々腎の存在の問題等さらに検討を要するが，ACTH が副腎皮質以外の組織にも作用して，造血を促進せしめる作用のあることを示唆する所見であつて一応注目すべきである．

次にウサギで両腎摘出，あるいは両輸尿管結紮を施すと，その赤血球産生能は著しく低下する．この動物に塩化コバルト（0.5mg/100g体重）を注射すると，腎摘出ウサギでは全く造血反応がみられないが，輸尿管結紮ウサギではかなり著明な赤血球産生能の亢進がみられる．この事実は，コバルトの造血促進作用には腎組織の存在が必要であることを示唆している．近年，erythropoietin の腎産生説を支持する者が多いが，その産生部位を細胞レベルで明確に示した業績は未だ見当らない．私たちは臨床的に erythropoietin 活性の強い再生不良性貧血患者の腎を組織学的に検索し，juxta glomerular 細胞（J.G. 細胞）の顆粒増加，細胞増殖等を示す症例の多いことに注目してきた．そこで，Goldblatt 法にならつて，ラットの一側腎動脈を銀板で狭窄し，その造血能を経時的に検索すると術後3ないし8週目頃に赤血球産生が著しく亢進することを認めた．また，術後3週目のラット群の血漿を pool し，絶食ラットを用いて erythropoietin 活性を bioassay すると，対照群に比して明らかに活性が増強していた．

一側腎動脈狭窄ラットの腎を，主として heidenhain 鉄ヘマトキシリン染色および原田氏のゲンチアナ紫染色法を用いて，健康腎と組織学的に比較検討し，さらに Hartroft 法にならつて，実験側と健側との腎の J.G. 細胞の顆粒指数を計算した．その結果，造血能の亢進した時期の実験側腎の J.G. 細胞の顆粒指数は著しく増加していた．組織学的にみても，本細胞内に顆粒の多数集積している状態を認める．

以上の実験成績は，J.G. 細胞が erythropoietin を産生すると結論する直接証明とはみなしえないとしても，両者の間に密接な関連性のあることを暗示する所見と考えている．

なお，下垂体，副腎を同時に摘出したラットにＡＣＴＨを投与すると，その赤血球産生能は明らかに増強されることを前述したが，その際，下垂体，副腎を摘出したラットで，さらに両腎の摘出，あるいは輸尿管結紮を施して，しかる後にＡＣＴＨを投与すると，両腎摘出動物では赤血球産生がほとんど増進を示さない．これに反して輸尿管結紮動物では，対照動物に比して，ＡＣＴＨ投与により，赤血球産生は明らかに促進されてくる．この事実は，ＡＣＴＨが腎組織，殊に私たちの目下の想定では J.G. 細胞に直接作用して，erythropoietin を産生し，流血中に分泌されて，赤血球の産生を促進せしめる機構の可能性を示唆するものと考えている．

この機構については，すでに Osnes が腎因子 kidney factor の産生細胞は腎糸球体の輸入動脈壁にある J.G. 細胞であろうと推定したが，その実験的な裏付けを欠いていた．今回の私たちの実験成績は，この仮説に対する支持を与える結果となつたが，なお直接的な証明を欠くうらみがある．目下 J.G. 細胞顆粒の細胞化学的検索を進めて，erythropoietin との直接の関連性を明らかにせんと企図している．

**96. 造血因子 caeruloplasmin の研究（第5報）**

昭和医科大学第二内科
○清水　盈行，丸山　善啓，八上　享司
高橋　　敦，久木田正夫，鍾　　肇禎
柳沢　洋一，杉山規矩夫，村田　　正

第57回本会講演会で caeruloplasmin が銅結合糖蛋白であり，骨髄造血を調整する一つの因子であろうことを述べたが，今般協同研究者の佐藤，尾崎らによりヒト，ウシ，ブタの caeruloplasmin が美麗な針状結晶として得られた．既に血清 caeruloplasmin の測定法としては Holmberg の提出した diamine-oxidase 作用を利用した Ravin の方法があるが，これは比色計の読み(extinction)を以てあらわしているので，結晶を基準として検量曲線を描き，caeruloplasmin の血中濃度を mg/dl であらわすようにした．また，caeruloplasmin の分子量から計算した銅含量を計算し，血清銅と caeruloplasmin 銅との比率を検討した．

この方法で各種疾患の血清 caeruloplasmin 値を測定すると，正常健康人は12.6～15.9mg/dlであつた．高値を示したのは失血性貧血，悪性腫瘍，妊娠または感染症，アレルギー性疾患であつた．悪性腫瘍はいずれも高値を示し，C-反応性蛋白の陽性のものは正常値の2倍以上を示すものがあつた．妊娠では月数の進むにつれて上昇の傾向があり，分娩前9，10カ月では極めて高値を示した．腎盂炎，肺化膿症の如く感染症も高値を示し，滲出性肋膜炎は，いずれも C-反応性蛋白強陽性を示し，同時に caeruloplasmin 値も高く，また，リウマチ様関節炎，皮膚筋炎など膠原病に属する疾患の活動期 C-反応性蛋白の強陽性のものは高値であつた．

貧血症では，失血性貧血に最も高く，一般に高値を示すが，再生不良性貧血では輸血前に高いといわれるも，むしろ正常乃至それ以下の低値を示した．血清 caeruloplasmin 値の低いものはウイルソン病，慢性腎炎のうちの一部であつた．ウィルソン病3例のうち2例は0であり，1例は2mg/dlであつた．また慢性腎炎のうちあるものは6mg/dl前後で低い値を示したが，如何なる型のものがかかる低い値をとるかはいまのところ明らかでない．腎機能検査，血液学的所見とも関係はない．たゞ腎炎も感染，貧血を伴なうと高値を示す．再生不良性貧血では血清銅は高値を示し，caeruloplasmin 値はむしろ低い．分子量から計算した caeruloplasmin 銅は低く，血清銅に対する比率は20～30%位であるが，caeruloplasmin の投与は網状赤血球の増多を示すとともに，血清銅と caeruloplasmin 銅との比率は80～90%に回復してくる．

caeruloplasmin の投与は，これが触媒となり，遊離の血清銅を caeruloplasmin に合成させる作用があり，そのため正常比率に回復するものと考えられる．

たゞし，再生不良性貧血患者に caeruloplasmin を投与して，血清銅値の低下はあるが，血清鉄値の低下はなく，caeruloplasmin 投与により貧血の回復する例は血清鉄値が何らかの原因により低下する場合の症例のようである．従つて，鉄の利用を促す他の因子が caeruloplasmin 以外に，もう一つ必要なことが推定される．

caeruloplasmin を再生不良性貧血患者に投与して，骨髄像を検討すると，幹細胞より前赤芽球への動員を促し，赤芽球の分裂を促すと考えられる．全症例において，多染性赤芽球の増加が著明であり，この細胞において血色素の合成が行なわれると考えられているところであり，鉄の利用が旨く行なわれていないと解すべきであろう．この像は鉄欠乏性貧血の骨髄像に類似するからである．従つてヘムとグロビンを合成する因子か，または鉄をプロトポルフィリンに導入する他因子が必要と考えられる．次に動物に実験的に貧血を起こさしめると，血清 caeruloplasmin が如何に変動するかを検討した．まず，毎日家兎を40cc瀉血すると貧血が進行するに従い，caeruloplasmin 値の上昇があり，貧血回復と共に血清 caeruloplasmin 値は正常値に復する．

1%フェニールヒドラジン注射により家兎に溶血貧血を起こさせると，網状赤血球増多と共に血清 caeruloplasmin値の上昇が著明である．家兎に塩化コバルトを注入すると，著明な網状赤血球の増多があるのは造血因子を介しての作用といわれるが，この場合も caeruloplasmin の上昇が著明である．高山に登ると赤血球増多がみられるが，家兎を3時間，24時間，48時間それぞれ低圧環境下（460mmHg）におくと，いずれの場合も家兎は著明な赤血球増多を来たすが，このように赤血球増多を来たすときは逆に血清 caeruloplasmin 値は低下を来たす．このように caeruloplasmin は貧血時上昇し，赤血球増多症のときは低下し，造血機構を調整していると考えられる．

caeruloplasmin の投与は，ラッテ肝臓の鉄量を著明に上昇させるが，結晶 caeruloplasmin を家兎に投与

し，一定時間内の$Fe^{59}$の赤血球内導入実験を行なつたが，対照と変りなかつた．前述のように，頽廃した骨髄を賦活するに caeruloplasmin 以外に，もう一つ血色素合成に関与する因子が必要であろう．

### 97．脾機能の実験的並びに臨床的研究

静岡赤十字病院内科 ○伊藤 宗元
滝島 慧，片山 常雄，宮沢 正
深野 正雄，山本 政子，杉田 浩
松村 浜雄，杉山祐次郎，細川 一郎

われわれは昨年度当学会において，蒸留水静注，瀉血貧血家兎において，脾肥大を来たし，赤血球が脾を通過することによりその数を減じ，低色素性，小球性となり，低張食塩水に対する抵抗が減弱することを認め，steroid hormon 投与時には脾の肥大を認めず，血球のかゝる変化を惹起せしめないことを報告した．今回はさらに脾機能を追求すべく，血球の低張食塩水に対する抵抗の減弱は，如何なる機構において起こるかを見るべく，脾，肝，骨髄の生食水抽出液中に同一動物の動脈血を一定時間反応させ，その血球の抵抗曲線をみた．無処置家兎においては，動脈血，脾静脈血，骨髄静脈血，脾，肝，骨髄抽出液に反応させた動脈血の間に特に見るべき差異はないが，墨汁処置，瀉血，蒸留水静注，細菌静注，メチルセルローゼ腹腔内注入等によつて脾の肥大を惹起せしめた家兎においては，脾抽出液に反応させた動脈血，ついで脾静脈血が抵抗の減弱を示し，その他は特に差異を認めない．このことは蒸留水静注時最も著明にて，50%溶血度は脾抽出液に反応させた動脈血は0.64%，脾静脈血は0.62%に対し，他は0.54%〜0.56%である．それ故これら条件下の脾には何か血球抵抗を減弱させる物質が産生されると考えられる．次にわれわれは瀉血，蒸留水静注，一過性菌血症を起こしたイヌにおいて，脾動脈血，脾静脈血，下大静脈血の $O_2$, $CO_2$ を Van Slyke 法にて測定した．対照犬は血液の脾への流入，通過，下大静脈への流出により，$O_2$は15.49 vol/%，13.55，5.81vol/%と減少し，逆に $CO_2$ は39.14，44.37，50.11 vol/%と増加を示し，瀉血貧血犬においては対照犬と類似を示すが，血球減少の面からも$O_2$含有量は8.64vol/%と初めから少なく，$CO_2$ は初めより44.63 vol/% と増加する．しかし蒸留水静注時は全くこれと逆に脾への流入，通過，下大静脈への流出において，$O_2$ 量は11.39，13.47，7.25vol/%と一時増加し，下大静脈流出により初めて減少し，$CO_2$ 量は41.14，40.17，47.43 vol/%と脾通過によりやゝ減じ，後に増加を示した．細菌静注時も，ほゞこれと同様の成績を得た．このことは蒸留水静注，細菌静注時には，$O_2$ 含有量の少なく，$CO_2$ の多い赤血球が選択的に脾に抑留されるためと考えられる．またこの際の血清鉄を測定すると 122，270，246mcg/dlと対照犬，瀉血犬においては脾通過により増加し，下大静脈でやゝ減少を来たし，蒸留水静注時にも，殆ど同様な成績が得られ，脾内での血球破壊が裏書きされるが，細菌静注時には 148，84，122mcg/dl と脾静脈血の血清鉄の減少を認め，このことは脾内網内系の機能亢進のためと考えられる．次に異種血球注入時の脾腫発生の成因追求の目的から，家兎血清が鶏血球を凝集しないことを確認した後，種々の条件下で脾腫を惹起せしめた家兎に，鶏血球を静注し，一定時間後の病理組織所見および脾動脈血と脾静脈血の鶏血球数を算定すると，組織学的には脾のうつ血が著明で，それは鶏血球ではなく，家兎自身の血球のうつ血であり，また脾静脈血の方が脾動脈血に比し鶏血球が多かつた．

以上の成績より，これを臨床的に結びつけようとして次の如き臨床成績を得た．① 鉄欠乏性貧血患者の鉄剤治療前後において，われわれの方法による，後腹膜腔内送気法と Biligraphin 使用により同一条件下にて，脾のX線撮影を行ない，X線像上の脾の面積を測定すると，治療前 107.6cm²，治療後86.9cm² と明らかな脾の縮小をみた．このことは本症の場合，脾肥大があることを実証し得る．② 輸血時に脾肥大を来たすことは古くからいわれているが，われわれも輸血前後の脾X線撮影にて 61.15 cm²，71.25 cm² と脾の肥大をX線像上に実証した．③ 鉄欠乏性貧血症に対し鉄剤治療前に prednisolone 10㎎を1週間投与し，投与前後の末梢血，骨髄所見，血清鉄・銅をみると，赤血球数，赤芽球数の明らかな増加，また大部分において血清鉄の増加，血清銅の減少を認めた．このことは steroid hormone が鉄欠乏性貧血時の脾機能を抑制し，その血中鉄量の増加と共に骨髄の赤芽球増殖を促進した結果と考えられる．④ 鉄欠乏性貧血治療にあたつて，鉄剤と充分に投与しているに拘わらず，血液所見が或る程度以上改善しない場合，steroid を投与すると赤血球数，血色素量が上昇するとは臨床的に経験することである．⑤ かゝる場合脾の肥大が如何に変化するかを見るべく，dexamethason 2.5㎎静注前，後1時間，3時間，5時間を脾X線像上の面積で見ると，166.9cm²，140.1cm²，122.9cm²，96.0

cm² と明らかな脾の縮小を認めた．しかし数多くの例の中には，1時間後には縮小するも，5時間後には元に復するもの，著明な変化を認めない例があるが，再発回数の多いもの程，脾の縮小は著明である．これは鉄欠乏性貧血再発の問題とからんで，脾の役割の大きいことを痛感させる．

以上われわれは脾の実験的臨床的研究において，若干の知見を得たので報告した．

**98．骨髄に関する研究（第9報）臨床組織培養法による白血病治療の研究ならびに骨髄諸細胞に形成される新結晶体**

岡山大学平木内科
○平木　潔，大藤　真，角南　宏
太田　善介，真田　浩，喜多島康一
鍋島　三朗，佐藤　四郎，瀬崎　達雄
有森　茂，松森　宏

白血病患者骨髄の組織培養を教室考案の臨床組織培養で行なうと，白血病に特有な増生様式を示し，白血病の診断に極めて有用なことは既に本学会で報告した．今回はまず本法を用いて白血病化学療法について行なつた研究の結果を述べ，次いで正常骨髄細胞および白血病細胞内に認められた種々の新結晶体について述べる．

Ⅰ．各種抗白血病剤のスクリーニングについて

A．　白血病細胞に対する抑制効果について

まず健康人に穿刺して得た骨髄片の組織培養により，骨髄増生を障害しない範囲内での各種抗白血病剤の最高培地濃度を決定し，次いでこの培地濃度において各薬剤が白血病骨髄に及ぼす抑制効果についてスクリーニングを行なつた．その結果，急性骨髄性白血病には nitromin (N)， cortisone (C)， prednisolone (P)， dexamethasone (D)，urethane, 6-MP の順に，急性リンパ球性には P, D, ACTH, C, 6-MP の順に，単球性には P, D, 6-MP, N の順に，慢性骨髄性には N, 6-MP, myleran (My), P, D の順に慢性リンパ球性には P, D, thio-TEPA (T), C, N, 6-MP の順に抑制効果が強いことがわかつた．

B．　栓球系造血に及ぼす影響

以上選ばれた諸薬剤が，健康人骨髄培養における骨髄巨核球の栓球生成能に悪影響を及ぼすか否かを，教室従来の研究により，増生帯に出現する巨核球の数とその運動形態から判定した．その結果，N, T, mitomycin (Mi) は栓球生成能を抑制し，6-MPの抑制は軽く，My の抑制はさらに弱く，P, D は著明に亢進せしめた．

C．　赤血球造血に及ぼす影響

教室考案の骨髄浮遊培養法により健康人骨髄を培養し，これに対する各薬剤の影響を検討した結果，N, T および Mi は赤血球造血を強く障害し，6-MP の障害は比較的軽く，My の障害は極めて弱く，P, D ではほとんど影響は無かつた．

以上を総括すると，各種白血病に対する治療薬剤としては，急性骨髄性およびリンパ球性には P, D が最も有効で，これらと 6-MP の併用がこれに次ぎ，単球性には同じ併用が効果的であり，慢性骨髄性には My，慢性リンパ球性には P, D が効果的であるという結果を得た．

Ⅱ．　治療による緩解と骨髄培養所見の変化

以上の選ばれた薬剤を以て各種白血病患者を治療したところ，慢性骨髄性は極めて緩解し易く，単球性および急性骨髄性は最も緩解し難く，急性リンパ球性は比較的緩解し易かつた．次に治療に伴なつて経時的に骨髄培養を行なつたところ，白血病に特有な増生様式が順次変化し，leukemic, intermediate, normal, hypoplastic pattern の4型に分類せられた．なおこの変化は急性白血病および単球性では起こり難く，慢性白血病では強く起こり，特に hypoplastic を示したものがかなりある．次にこの変化と生存期間との関係を調べたところ，急性白血病および単球性では normal pattern を，慢性白血病では hypoplastic pattern を示し始める迄，化学療法を行なうのが望ましいという結果を得た．

Ⅲ．　骨髄細胞内新結晶体について

細胞内に結晶が認められることは従来稀であるとせられているが，われわれは健康人，白血病患者および各種動物骨髄細胞内に種々の新結晶の生ずるのを見出した．実験方法としては超生体標本を室温に放置する方法を用い，主に位相差，一部偏光顕微鏡を以て察観した．

A．　健康人血球内に生ずる結晶

標本製作後約24時間以上を経過すると，好中球胞体内に針状結晶の群生を認め，約1週後には変性細胞塊中にやゝ太い杆状結晶がみられた．また約48時間を経過した頃より，既に Bessis 等が観察した Hb 結晶を赤血球内に認めた．

B．　白血病患者血球内に生ずる結晶

(1)　急性骨髄性白血病

数時間を経過した頃より，好中球系幼若細胞体内に大

なる杆状結晶或は極めて細い針状結晶を，また成熟好中球胞体内にも小紡錘形または杆状結晶を認めた．なお好中球では時に核内に数本の針状結晶の束を認めた．また細網細胞々体内にも時に多数の杆状結晶がみられた．さらに細胞外にも以上と同様の結晶が認められた．

（2） 慢性骨髄性および単球性白血病

急性骨髄性白血病で認められたとほゞ同様の結晶を白血病細胞内に認めたが，単球性では巨核球胞体内にも杆状結晶を認めた例がある．

（3） 急性および慢性リンパ球性白血病

白血病細胞縁または細胞外に杆状結晶形成を認めた．

C． 各種動物血球内に生ずる結晶

雑系マウス，教室で確立したC58系マウスの骨髄性白血病の新株すなわち OHS No. 1，その他ラッテ，モルモット等の好中球，細網細胞，巨核球等に杆状または針状の胞体内結晶形成を認め，イヌでは細胞外に大なる杆状結晶の群生を認めた．

これら各種の結晶の大多数は偏光顕微鏡で複屈折を示したので，これらが結晶であることには疑う余地は無い．以上により細胞はその変性に際して，各種の細胞内および細胞外結晶を生ずるという細胞変性の一新形式が見出された．

結論： 以上われわれは教室考案の臨床組織培養法を応用して，抗白血病剤の使用基準を確立し，一方骨髄細胞内結晶形成の新事実に基づいて細胞変性の一新形式を明らかにした．

### 99．慢性肝脾腫症に関する研究（第7報）凝血学的検索

三重県立大学小坂内科 ○小坂 晋，山田 外春
井土 熊野，磯村 迪夫

先年来われわれは慢性肝脾腫症について諸検索を行なつて来ているが，今回はその出血性素質を究明する目的で，肝脾を中心とせる網内系の凝血機序に対する役割について検索した．

方法： 動物実験では家兎の摘脾或は10%墨汁注入（5ml/kg 連日）による網内系機能低下時，ならびに50%チオ硫酸ソーダ液注入（1ml/kg）による網内系機能亢進時における凝血機序の各相の変化を追求し，同時にコンゴ赤係数の測定を行なつて網内系機能変化の指標とした．臨床的にはバンチ症候群ならびに先天性溶血性貧血患者について，摘脾前ならびに摘脾後の凝血学的検索を行ない，同時に肝機能検査を併せ行なつた．

成績： 1)摘脾家兎においては網内系機能の低下と共に全血凝固時間，Ca 再加時間の延長，プロトロンビン（以下プと略）活性度の低下，プ消費の不良，血清因子の活性低下によるトロンボプラスチン（以下トプと略）生成能の低下が見られた．しかしこれらの凝血障害は約1週間から3週間の間に回復した．その回復の経過は網内系機能の低下の回復と大体平行しており，トプ生成に関与する血清因子，第V因子は早期に，第Ⅶ因子，プロトロンビンはやゝ遅れて回復した．なお摘脾後血小板数の軽度の増加がみられたが，血小板第Ⅲ因子活性には変化がみられなかつた．

2) 墨汁注入家兎においては，網内系機能の低下ならびに貧血を来たすと共に，早期に一時的な血小板第Ⅲ因子活性の低下を伴なう血小板数の減少がみられ，同時にプ消費の不良，トプ生成能の低下を来たしたが，血小板数は数日内に回復し，プ消費能，トプ生成能も正常化した．この正常化した血小板数は10日乃至14日以後に再び漸減したが，この際は血小板第Ⅲ因子活性の低下は伴なわなかつた．またこの時期には血漿プ活性度の増加が認められた．しかし第V，第Ⅶ因子には殆ど変化をみなかつた．すなわち墨汁連日注射は網内系機能を低下せしめ，貧血を惹起し，血小板減少，血小板第Ⅲ因子活性の低下を来たさしめたが，血漿プ活性度をむしろ増加せしめる時期もあつた．しかしその程度は軽く，凝血機序の著しい障害による重篤なる出血傾向はみられなかつた．

3) チオ硫酸ソーダ注入家兎においては，非摘脾群，摘脾群共に網内系機能は亢進するが，非摘脾群の方が著明である．非摘脾群では凝血機序に著明な変化はみられないが，摘脾群では注射後3～12時間の間に凝血時間，Ca 再加時間の延長がみられ，かつ一時的な血小板第Ⅲ因子活性の低下を伴なう血小板数減少によるプ消費の不良，トプ生成能の低下がみられた．しかし血漿プ活性度には変化はみられなかつた．

4) バンチ症候群においては，一般に血漿プ活性度および第Ⅶ因子が低下し，第V因子，プ量も減少するものが多く，ＰＴＣ或は Stuart-Prower 因子或は Koller の第Ⅹ因子の低下に基づくトプ生成能低下を来たすものも多かつた．またフィブリノーゲン減少に基づくトロンビン凝固時間の延長を来たす症例もみられた．同時に施行せる肝機能検査においては，ＣＣＦ，ルゴール，Co R，ＢＳＰ等に異常が認められた．摘脾後の患者においても一般に同様の凝血障害のみられるものが多く，これらの

症例は同時に肝機能検査で異常がみられた．しかし摘脾により肝機能の改善された症例においては，凝血障害もまた改善されていた．

5） 先天性溶血性貧血患者においては，時にプ活性度の軽度の低下がみられる以外は，一般に凝血障害は認められず，摘脾前後共にその凝血学的検査成績はほとんど正常であつた．また肝機能検査においても特に異常を認めなかつた．

総括・考案： 摘脾，墨汁注入，チオ硫酸ソーダ注入の実験成績にみられる如く，脾を含む網内系全般は血液凝固能に対して増強的作用を有しているが，血小板造血系に対しては抑制的に作用していると考えられる．しかし墨汁およびチオ硫酸ソーダにより直接血小板造血系が障害されて，血小板第Ⅲ因子活性の低下を伴なう血小板数の減少を来たすと考えられる場合には，脾はむしろこの障害因子を抑制する作用を示すものの如くである．

また慢性肝脾腫症のうち，先天性溶血性貧血においては凝血障害の認められたものは少ないが，バンチ症候群においては肝機能障害と平行して凝血障害がみられ，摘脾により肝機能障害が改善されると共に凝血障害も改善さされる症例がみられた．かくの如く慢性肝脾腫症における凝血障害は，肝実質の障害によるものが主であると考えられる．

結論： 脾を含めて，網内系全般は，血液凝固機序に対して密接な関係を有しているものであるが，その障害によつて著しい出血傾向を来たすことはなく，慢性肝脾腫症における血液凝固機序の異常は肝障害によるものが主であると考えられる．

### 100．白血病の治療に関する研究 特にマイトマイシンＣ療法の効果

熊本大学河北内科 橋本 薫明，川崎 英二
○木村 泰造，松本 央

われわれはマイトマイシンＣ（以下ＭＣ）を慢性骨髄性白血病7例，急性骨髄性白血病2例，慢性赤血病1例計10例に使用し，その効果について検討した．

慢性骨髄性白血病においては自覚症状は好転し，脾腫は著しく縮小し，全例臨床所見の改善を得た．末梢血液像においても貧血は4例に改善をみ，白血球像は全例に改善をみた．骨髄像については採取しえなかつた1例を除き，6例について検討した．すなわち有核細胞数は初回使用例では正常化2例，正常に近づいたもの4例，再使用3例中正常化1例，無効2例，赤芽球は初回使用例では全例で正常化し，再使用3例はいずれも正常に近づいた． 幼若顆粒球系細胞は初回使用例では全例正常化し，再使用3例中正常化1例，正常に近づいたもの2例であつた．以上の成績より3者が正常値に復したものを著効，2者ないし1者が正常値に復したものを有効，不変ないし増悪の像を示したものを無効とすれば，初回使用6例中，著効2例，有効4例で，全例に効果を認めたが，再使用例では3例中2例にのみ有効という成績で，初回使用例に比較すればやゝ不良であつた．

急性骨髄性白血病の2例中1例はＭＣを断続的に3回計88mg使用し，臨床所見ならびに血液像に好転の徴が認められたが，骨髄像においては改善を認めなかつた．他の1例は全く無効であつた．

慢性赤血病の1例はＭＣ78mg使用した結果，脾腫は早期に消失し，血液像も改善を認めた．骨髄像では有核細胞数は減少し，赤芽球の減少を認め，G/E 比は増加を示したが，ＭＣ中止後には有核細胞数ならびに赤芽球は再び増加を示した．

以上われわれは慢性骨髄性白血病の初回使用時には全例完全緩解を得たが，日比野は84.2%に緩解を得たとのべており，本症に対して有力な薬剤といえよう．緩解期間は3カ月以内が多く，ＭＣで3カ月の緩解しか得られなかつた例で，Myleran にて 5カ月以上緩解をみている1例を経験している．われわれは骨髄像より再使用時には，初回使用時に比しその改善度が低下する傾向にあることをのべたが，一方 nitromin にて効果の低下した症例で，ＭＣで完全緩解を得た1例を認めている．次にＭＣは myleran に比し急性転化を来たすことが少ないといわれているが，われわれは7例中2例に急性転化の傾向を認めた． すなわち1例は初回使用例にしてＭＣを3カ月間にわたり，1日2～3mg計 315mgとかなり大量を連続的に投与し，完全緩解を得たが，約1カ月半で急性転化の像を示した． その後 myleran, 6 MP, prednisolone を使用し，緩解の徴はあつてもその期間は短く，amethopterin の併用によりかなり緩解を示したが，肺炎を併発して死亡した．他の1例は初回，再使用時にも共に使用総量の少ないに拘わらず，急激な白血球減少を伴ない，血液像ではなお効果は認められているが，骨髄像では既に幼若顆粒球特に mybl が16.4%と加し，急性転化を思わしめる像がみられている．かかる急激な減少を伴なう場合は，他の薬剤と同様注意することが必要である．私どもの2症例より直ちにMCが急性転化を来た

し易いと断定することは困難で，今後の検討を要すると思われる．なお急性転化の場合，早期に発見し，predniso-lone, 6 MP 等の使用により或る程度の緩解が得えれるのではないかと推察される．

急性骨髄性白血病に対するＭＣ療法の効果は多くは悲観的で，われわれも２例中１例に一時的の効果が得られたに過ぎない．われわれはなお慢性赤血病の１例に使用し，増殖の盛んに行なわれている赤芽球系細胞に強く作用し，或る程度の効果を認めた．

副作用として10例中２例に急性腎炎の症状を認めたことは注意すべき点である．その他特記すべき副作用は認められなかつた．

### 101．急性白血病の治療と予後　特に非白血性白血病の治療

東京医科大学第一内科
○長村　重之，勝沼　英宇，川久保　亮
小峰　慶三，久米　和夫，伊藤健次郎
杉本　民雄，星　和夫，川下　典央
上田　俊男，初芝　澄雄，邱　仕豊
伊藤　仲治

急性骨髄性白血病は近年漸増の傾向にあり，その中には非白血性白血病が少なくなく，治療上の難点となつている．そこで当内科で最近10年間に取扱つた非白血性白血病について，その治療と予後に関する統計的観察を行なつた．

最近12年間に取扱つた全白血病は 219例で，そのうち急性骨髄性白血病は150例で，その中の53例が非白血性で，全白血病の24%，急性白血病の35%に当り，しかも昭和32年～35年の４年間には30例を算し，年代別にみて増加していることがわかる．

急性骨髄性白血病について白血球数を横軸，血液中の白血病細胞の百分率を縦軸にとり，白血球数１万を境として，白血性の場合には白血病細胞の百分率は50%以上であるが，非白血性の場合には50%以下が多い傾向を示した．

これを骨髄で見ると，白血性の場合には例外なく，白血病細胞は60%以上を占めるが，非白血性の場合は60%以上の群と60%以下の群に分けられ，非白血性白血病の場合には骨髄に白血病細胞増殖の軽度なものと高度のものとが区別される．これを患者の年令別にして見ると非白血性で骨髄白血病細胞が60%以上の群には20才以下の者が多く，60%以下の群には41才以上の高年者が比較的多いという興味ある結果を得た．

次に急性白血病の予後について調べて見ると，白血性の場合の平均生存期間は 5.1カ月であり，非白血性の場合は 6.1カ月と延長している．しかし，非白血性のうち，骨髄の白血病細胞の多いものは 4.5カ月とかえつて短縮しているが，骨髄に白血病細胞の少ないものは12.3カ月と著明に生存期間の延長が認められることがわかつた．

かかる非白血性白血病の入院後の経過を白血球数の変動から観察すると，骨髄に白血病細胞の多い群では白血球数は比較的短期間に増加するか，或は非白血性に止まつて死の転帰をとる．白血病細胞の少ない群では比較的長期間かかつて一部分白血球数の増加が認められるか，非白血球に止まつており，27カ月，33カ月に及んでいるものもある．

何故に非白血性白血病で骨髄の白血病細胞に多寡があるかを，私どもの教室で継代移植しているマウスの実験的白血病の進展状況から観察すると，諸臓器の白血病細胞の増殖の度と血液白血球数とはよく平行を示し，白血病細胞の増殖が軽度な時は白血球数は少なく，増殖が高度となると白血球数は著明に増加し，末期に至つて再び白血球数は減少する．従つて実験的白血病では初期の非白血性期と，晩期の非白血性期とが区別されることがわかつた．この両時期における抗白血病剤の反応をみると，初期非白血性期にはよく抗白血病剤に反応して白血球数の増加を抑え，晩期の非白血性期に使用するより，生存期間の延長が認められることがわかつた．従つて，ヒトの非白血性白血病の場合に骨髄の白血病細胞の少ないものは白血病の進展の初期のものであり，白血病細胞の多いものは晩期の非白血性白血病ということができる．

最近，非白血性白血病で，血液並びに骨髄における異型の白血病細胞は存在するが，少数しか認められず，約２年間他の疾患で治療され，一時退院したが再び悪化し，再入院後，白血性となり，脾腫，肝腫が著明となり，遂に脳出血のため死亡した例に遭遇したが，これは上述の初期の非白血性白血病の状態を物語るものとして興味深いので報告する．

症例は53才の男性で，昭和33年８月Tabes dorsalisとして入院したが，その時の血液像では赤血球 294万，血色素55%，白血球6450，栓球38,200で，白血球百分比で，大きな核小体をもつた大きい骨髄芽球を15%も認めた．骨髄は胸骨で有核細胞数47万，白血球系対赤血球系

の比は1：1であり，病的な骨髄芽球は11.2%認められた．この骨髄芽球は原形質が狭少であり，核は微細細網状を呈し，巨大な核小体を有しており，オキシダーゼ，ペルオキシダーゼ反応ともに陰性であつた．

治療としては，まず輸血を行ない，Tabes dorsalisに対してペニシリン療法を行なつた．その後肺結核を併発したので結核の化学療法を行ない，一旦退院したが，1年半後再び下肢の疼痛を訴えて入院した．昭和35年10月下旬に至り白血球数は増加し，骨髄芽球も増加し，肝脾は著明に腫脹し，貧血，出血素質も増強して11月25日死亡した．生前，骨髄穿刺を行ない得なかつたが，組織標本では著明な白血病細胞の増殖が認められた．

これを要するに，非白血性白血病の中には骨髄に白血病細胞の少ない，白血病進展の初期と思われるものがあり，実際かかる症例に遭遇したが，かかる症例の早期発見と強力な化学療法によつて生存期間の延長が図られるものと考える．

### △ 102. Amethopterine による急性白血病の治療

広島ＡＢＣＣ内科　　星野　孝，関　政文

Amethopterine(4-amino-N[10]-methyl-pteroylglutamic acid) は葉酸拮抗物質として欧米では広く急性白血病の化学療法に用いられているが，わが国では未だその使用例に関する報告が少ない．その薬理作用は aminopterine と同様に葉酸より citrovorum factor への転化を阻止し，かつこの citrovorum factorの利用を阻害するものといわれるが，aminopterine に比して消化管粘膜潰瘍形成等の副作用が遥かに少ない点で優れている．著者等は急性白血病の各型に対し，amethopterine を単独又は steroid hormone と共に使用し，緩解発現率，持続期間及び生存期間等に見るべき効果を得たので報告する．使用した症例は成人で6例，急性骨髄性（ＡＧＬ）3，急性リンパ性（ＡＬＬ）3，小児で19例，ＡＧＬ8，ＡＬＬ7，急性幹細胞性（ＡＳＬ）3，単球性（ＭＬ）1，合計25例である．治療は殆ど全例に prednisolone の大量（成人 100～200mg，小児30～100mg）と併用，又は初回は prednisoloneの単独で2回目よりamethopterine 又は6ＭＰを併用したが，以下 amethopterine に焦点をおいて各型の治療成績を分析する．投与量は1日 2.5mg～7.5mgで主に経口投与とし，特に急性症状の激しい例に静注を行なつた．

成績： 初回治療においては全例に緩解を発現せしめ得たが，完全緩解を得た例は成人ＡＧＬ2例(67%)，ＡＬＬ3例（100%）であり，小児ではＡＧＬ6例（75%），ＡＬＬ7例（100%)，ＡＳＬ2例（67%）である．他の全例は部分緩解を示した．緩解中は amethopterine 又は6ＭＰの維持療法を行なつた例が多いが，緩解持続期間に対する維持治療の効果に関しては，完全緩解を示した20例中 amethopterine 1日 0.6mg～1.25mgの維持治療を行なつた5例の平均緩解持続期間(以下ＤＲ)が 136日であつたのに対し，6ＭＰを使用せる8例では 108日，維持治療を行なわなかつた7例では63日で，少なくとも第1回目の緩解に対しては6ＭＰよりも amethopterine の方が長い緩解期間を示す傾向をみせた．

緩解後の第1回目の再燃に対しては多くの例に amethopterine 又は6ＭＰと prednisoloneの併用を，又5例に amethopterine 単独療法を試みた．現在第1回緩解中の1例，第1回再燃後直ちに死亡した1例を除き合計23例中，上記治療により第2回目の完全緩解を得た例は成人でＡＧＬ2例（67%），ＡＬＬ1例（33%）であり，小児でＡＧＬ3例（50%），ＡＬＬ5例（71%），ＡＳＬ2例（67%）合計13例(成人50%，小児60%)であつた．部分緩解を得た例は成人3例，小児4例，無効例は小児のＡＧＬ，ＡＬＬ及びＡＳＬ各1例宛であつた． amethopterineの単独療法を行なつた5例では完全緩解4例，部分緩解1例を得た．この第2回目のＤＲは amethopterine の維持治療を行なつた6例で44日であり，6ＭＰの47日，維持治療を行なわなかつた例の55日との間に殆ど差を認めなかつた．更に第2回目の再燃に対して同様の治療を試みた結果，第3回目の完全緩解は成人ＡＧＬ2例（67%），ＡＬＬ1例(33%)，小児のＡＬＬ3例(43%)，ＡＳＬ1例（50%）に得られた．又部分緩解は成人のＡＧＬ，ＡＬＬ各1例，小児のＡＧＬ3例にみられたが，成人ＡＬＬ1例，小児ＡＧＬ2例，ＡＬＬ3例，ＡＳＬ1例合計6例では治療が無効であつた．この7例の第3回目完全緩解ＤＲは症例の少ない点より分析を行ない難いが，amethopterine 維持治療2例で70日，6ＭＰ例2例で85日で両者に大差なく，維持療法を行なわなかつた3例の35日より延長がみられた．最後に第3回目の再燃に行なつた化学療法に対して効果を来たした症例は少なく，完全緩解が3例，部分緩解が2例にみられたのみで，他の8例は無効であつた．

以上全例の全経過を通じ，amethopterine が緩解を発現するに必要であつた投与日数は平均19日で，恐らく

amethopterine に極めて鋭敏であつた3例においては投与開始後6～7日目に効果の発現をみたが，その他の例では14～28日間の投与を必要とした．しかして投与開始時の末梢白血球数及び幼若球の多少に拘わらず，効果発現時には白血球数は4000以下に下り，幼若球は消失した．

診断時より死亡に至る平均生存期間は成人のＡＧＬで461日，ＡＬＬで255日，小児のＡＧＬで326日，ＡＬＬで279日，ＡＳＬで127日であつた．これを著者の経験せる急性白血病でamethopterineを使用しなかつた他の37例の平均生存期間であるＡＧＬ 185日（17例），ＡＬＬ 246日（3例），小児のＡＧＬ 199日(12例)及びＡＬＬ 302日(5例)と比較すると，成人，小児ともamethopterine使用群のＡＧＬの生存期間の延長が目立ち，この現象は特に緩解期間中の amethopterine 維持治療によるＤＲの延長がもたらした結果であつた．事実amethopterine 維持治療例のＤＲは最も長い例で220日間に及んだ．

一般に葉酸拮抗物質は小児のＡＬＬに特に有効であるとの説が信ぜられているが，著者の治療群では単に小児のみならず，成人をも含めて全ての型の急性白血病にほぼ一様の効果を示すようであり，特にsteroid hormoneや purine 拮抗物質と併用又は交替使用するならば，これらとの交叉耐性の存在せざる点と相まつて，化学療法の効果を最もよく発揮せしめ得る．

amethopterine の副作用としては，治療量を与えた場合の全例中3例に口腔内粘膜の潰瘍形成を来たしたが，維持治療では極めて長期間に亘る投与でも潰瘍形成や骨髄の生成不全を来たした例は無く，又血小板の減少に基づく出血傾向も steroid hormone との併用により改善せしめ得た．

### △ 103．再生不良性貧血に対する骨髄移植

名古屋第一赤十字病院内科
芳賀　圭五，原田　徳種，若山　英士

再生不良性貧血8例に骨髄移植を行なつた臨床経過を報告する．

移植した骨髄は骨髄穿刺法により，患者とＡＢＯ式血液型同型の，なるべく健康な血縁者から採取するようにしたが，それの不可能な場合には血液銀行の供血者から採取した．骨髄採取時の抗凝固剤にはヘパリンを用いた．なお1例の手術で切除した肋骨から骨髄を採取したが，いずれの場合もリンゲル液で稀釈した後，患者の胸骨骨髄内又は肘静脈内に注入した．その際感染予防の目的で抗生物質を，又免疫反応防止の目的でステロイドホルモンを適宜に投与した．

第1例．60才男子．初診以後の6日間に輸血16,800cc，プレドロニゾロン・葉酸・ビタミン $B_{12}$・鉄剤等の治療を受けたが経過極めて緩慢で，赤血球数 196×10⁴，血色素量28%，網赤血球数7‰，白血球数 1,800，血小板数21,560であつた．胸成術で切除した肋骨から細胞数0.78×10⁹を含む骨髄を採取し，これを患者胸骨骨髄内へ注入した．3週後より次第に血液所見の改善を見，3カ月後には赤血球数 278×10⁴，血色素量63%，白血球数4,900，網赤血球数13‰，血小板数17,610となり，白血球百分比においても移植前は減少していた好中球が増加した．又一般状態も好転した．2年後の現在では赤血球数 375×10⁴，血色素量 100%，白血球数4,150であるが，血小板数は15,000である．

第2例．39才女子．当所入院前の5カ月間週1回の輸血を続けていた．初診時赤血球数 256×10⁴，血色素量52%，網赤血球数 0‰，白血球数 1,700，白血球百分比の好中球32%，血小板数 8,960．骨髄穿刺所見では有核細胞数 8.3×10⁴であつた．

兄・姉及び他の1名の男子計3名より採取した細胞数1.595×10⁹を含む骨髄を，胸骨骨髄内に注入した．移植後40日目頃より次第に血液所見の改善が現われ以後も増加し，3カ月後には赤血球数404×10⁴，血色素量91%，網赤血球数14‰，白血球数8,000，白血球百分比の好中球は54%になつたが，血小板数は 4.04×10⁴ である．骨髄の有核細胞数も18.1×10⁴ に増加した．一般状態の改善も著明で，現在は移植後6カ月であるが，血液所見の悪化なく正常の生活を送つている．

第3例．50才男子．細胞数 1.27×10⁹ を含む骨髄を胸骨骨髄内に注入したが，血液並びに臨床所見に認むべき効果なく，29日後に死亡した．

第4例．55才男子．子女3名から採取した細胞数2.52×10⁹を含む骨髄を胸骨骨髄内に，更に2週後同様採取した 2.68×10⁹ の細胞数を含む骨髄を注入した．移植の50日後より赤血球数・血色素量は軽度増加して約3週間持続した．骨髄穿刺所見でも移植前の有核細胞数 1.8×10⁴から12.45 ×10⁴に増加した．しかしながら白血球数・血小板数は増加せず，98日後に死亡した．

第5例．69才男子．第1回細胞数0.04×10⁹を含む骨髄を，第2回 0.6×10⁹，第3回 0.168×10⁹ をそれぞれ患

者静脈内へ注入した．毎回とも短期間持続する赤血球数，血色素量の増加は認められたが，永続する効果はなかつた．

第6例．29才女子．5年前に剔脾を行ない，以後コバルトと鉄剤の服用を長期間続けたが，殆ど効果はなかつた．本例には骨髄移植を5回行ない，第1回 1.008×10⁹，第2回0.76×10⁹，第3回1.47×10⁹，第4回 1.7×10⁹，第5回0.62×10⁹の細胞数を含む骨髄を静脈内に注入し，ほゞ半年間に計 5.558×10⁹の細胞数を含む骨髄を移植した．第1回移植の1カ月後に白血球数・血小板数はほゞ正常に近く増加し，赤血球数・血色素量も軽度に増加した．その後も毎回血液所見に軽度の改善はあつたが，第1回のそれには及ばなかつた．

第7例．21才女子．父・兄・妹の3人から採取した細胞数0.72×10⁹を含む骨髄を静脈内に注入し，更に19日後同様にして1.14×10⁹を注入した．2週後から短期間赤血球数・血小板数が増加したが，以後再び減少した．

第8例．31才男子．兄及び他の1名の男子から採取した細胞数 0.715×10⁹を含む骨髄を，3週後更に0.65×10⁹個を静脈内に注入した．移植後 1.5カ月を経過するが血液所見の改善はない．

総括：以上私たちは8例の再生不良性貧血症例に対して，①7例には骨髄穿刺法によつて採取した骨髄を，1例には切除肋骨から採取した骨髄を使つて同種骨髄移植を行なつた．②4例は胸骨骨髄内に，他の4例は肘静脈内に注入した．③2例に著明な血液並びに臨床所見の改善を認め，赤血球数，血色素量，白血球数並びに白血球百分比における好中球は正常或はそれに近く増加し，骨髄有核細胞数も増加したが，血小板数の増加は軽度であつた．④他の3例では短期間持続する軽度の血液所見の改善を経験したが，残りの3例では殆ど何らの効果も認められなかつた．

### 104．人骨髄細胞の減数分裂について

徳島大学三好内科　〇三好　和夫
高野　尚之，湯浅　利尚，白神　皞
篠原　義尚，柴田　義純，宮岡　輝夫

骨髄細胞が，生殖細胞と同じく還元分裂を行なつているのではないかとの想定から，正常人，各種疾患々者，白血病患者の骨髄細胞について，その染色体を検索した．成績の解釈には，同様に検索した人男性生殖細胞の所見を参考にした．資料は，骨髄穿刺によりえた骨髄細胞を用い，水処理押しつぶし法と水処理塗抹法の両者を用いた．後者ではさらに，ギムザ染色を施して，検索細胞の細胞種類，成熟度の判断に資した．

はじめに，若干のスライドにより，細胞分裂像並びに karyogram を示し，人骨髄細胞の中には，確かに半数分裂を行なつているもののあることを示した．すなわち，押しつぶし法によつて，それぞれ46組，23組の染色体を示すもの，23コずつ2群の染色体に分かれて相対している像，46組の染色体の内，相同の若干が接合している像，46組の染色体の内，相同の若干が接合しているもの等である．また，水処理塗抹法では幼若赤芽球の46の染色体，多染性赤芽球の23の染色体，未熟骨髄球の46，骨髄球の23の染色体を示した．また，23と思われるものの中には，bivalent（二価性）と思われるものゝあることも指摘した．

骨髄細胞の染色体数の頻度分布の検索成績では，押しつぶし法と塗抹法では若干の差異がある．すなわち，塗抹法では diploid と haploid の所に主な山がみられるが，押しつぶし法では diploid の山が高く haploid の山は小さい．また，塗抹法では hypodiploid の細胞が相当数にみられる．この差異の基因する所についてはなお研究中であるが，一応の解釈として押しつぶし法では，haploid 並びに hypodiploid の細胞が，標本作製の操作中に容易に破壊される可能性，また，塗抹法では二価性の染色体の分離が悪く，総数としては数少なく算えられる等の理由を考えた．しかし，それら両方法による成績の差異は生殖細胞についても大体同様に認められる．

特に塗抹法による成績では，骨髄細胞における頻度分布は，生殖細胞のそれとの間に差異を認め難く，骨髄細胞が生殖細胞と同じく減数分裂を行なうとするのが，最も自然と思われる．細胞別，成熟度別にみれば，赤芽球系，顆粒球系とも，幼若型では diploid が多く，やゝ成熟したものでは haploid が多い．白血病骨髄では，全体的に diploid のものが多い．

これらの所見から，人骨髄細胞は生理的に細胞成熟に移行する段階で，1回の減数分裂を行なうとの考えを述べた．

動物の体細胞は，特に骨髄細胞が減数分裂を行なうという考えは新しく，関連文献，業績としては，木下，大野等（1954年）が，主にラットの骨髄の観察で，極めて少数の成熟細胞で，染色体数が hypodiploid から haploid になることを認め，ドイツのWeickerが支那産 hamster の骨髄で，赤芽球の染色体数は成熟とともに漸減することを認めているに過ぎない．しかし，その解釈として

は，前者等は染色体のdislocation，不均整分離及びmeiosis-like の分裂をあげ，後者は extinktionteilung すなわち，細胞死滅への分裂であることを強調し，一般体細胞分裂及び生殖細胞の還元分裂と区別している．

演者らの考えは従来の常識を破るものであるので，引きつゞいて慎重な研究をつゞけている．

なお，この考え方にたてば，血球には男性でそれぞれ single X,Y の2種が生じ，女性では X，Xの1種があることになる．single X の血球に Barr 等の性染色質，あるいは Davidson 等の Drumstick 等の性特徴がみられるとすれば，これらの特徴が女性の血球では男性のそれのほゞ2倍に発見される事実が最も自然に理解できる．

本成績の一部は，昨年（1960年）の日本血液学会総会（4月，大阪）及び第8回国際血液学会（9月，東京）に発表した．たゞし今回の成績は，その後別の資料について改めてえたものである．

### △ 105．19-nor-androstenolone phenylpropionateの貧血治療に及ぼす影響

厚生中央病院内科
田胡　研治，窪谷　淳，藤田　全康
嶋崎　寿一，木村　正憙，佐藤　三郎

19-nor-androstenolone phenylpropionate (Durabolin) は，強力な蛋白同化作用を有し，窒素平衡の陽性化，血清蛋白の改善等が認められているが，蛋白同化増強が，血色素合成の促進，核蛋白の補給等を介し，血球生成を促進しはせぬかとの見地より，異蛋白血症を呈する腎性貧血，肝性貧血及び各種造血剤に反応の悪い貧血にこれを使用し，見るべき成績を得た．症例は慢性腎炎4例，ネフローゼを加味する腎炎3例，pure red cell anemia 1例，出血性 aleukia 2例，肝硬変症1例で，使用量は10～25mg宛週1～2回筋注し，最短1週，最長3カ月である．

成績：　慢性腎炎3例中2例に網赤血球の増加，貧血の改善，白血球の増加を認めた，第1例．投与前赤血球348万，血色素74%，色素指数1.06，白血球5080，栓球6.9万，網赤血球6‰で，Durabolin（以下D） 25mg宛週1回投与した所，7日目に網赤血球16‰，白血球8050と増したが，14日目に網赤血球2‰に減つたので，28日目よりD 25mg宛週2回に増量した所，35日目より網赤血球20‰，白血球9500に増加した．百分比では好中球杆状核が軽度に増し，次いで赤血球，血色素の順に増し，71日目には赤血球 406万，血色素90%と改善された．第2例は投与前赤血球 230万，血色素37%，白血球2550，栓球17.5万，網赤血球2‰，D 25mg宛週1回投与後7日目，網赤血球は21‰に増し，14日目赤血球 267万，血色素40%，白血球3000となり，21日目よりD 25mg宛週2回に増した所，白血球は増加し28日目3500，35日目5000と正常化し，42日目赤血球 341万，血色素58%，53日目赤血球 321万，血色素60%を算した．なお本症例は鉄剤（グルフェリコン，ヘマトン）を併用している．その後Dを中止してヘマトンのみにした所，再び貧血し，赤血球 283万，血色素60%，白血球4400，栓球 6.2万，網赤血球5‰となつたので，再びD 12.5mgを週2回宛投与した所，7日目に網赤血球28‰，14日目赤血球 357万，血色素80%，白血球6100に増し，貧血は増強せず，73日目赤血球 381万，血色素79%を算した．第3例は投与前赤血球 344万，血色素65%，色素指数0.94，白血球4200，栓球18.5万，網赤血球7‰でD 25mg週1回投与し，7日目網赤血球10‰，15日目赤血球 390万，血色素65%，49日目赤血球 348万，血色素69%を算した．なお本症例では鉄剤（Hopalet）を併用している．次にネフローゼを加味せる腎炎4例では，2例に貧血の改善，軽度の白血球増加を認めた．第1例．投与前赤血球 346万，血色素81%，色素指数1.17，白血球6200，栓球14.4万，網赤血球3‰，D 10mg宛週2回投与後7日目に白血球8300，14日目赤血球 411万，血色素82%に増し，次いでD 25mg宛週2回に増した所，39日目赤血球 402万，血色素85%となり以後2カ月後も貧血の増強を阻止し得ている．第2例．投与前赤血球 357万，血色素80%，色素指数1.12，白血球7000，栓球 9.9万，網赤血球8‰，D 25mg宛週2回投与後7日目網赤血球14‰に増し，21日目赤血球 365万，血色素80%，白血球9400となり好中球軽度増多を認めた．本例では栓球がほゞ2倍に増している．第3例は投与前赤血球 321万，血色素80%，色素指数1.24，白血球9600，栓球24万，網赤血球8‰，D 25mg宛週2回投与したが白血球のみ21日目に 16800と増したが，33日目に汎発性湿疹を生じ中止．第4例は投与後数日にして尿毒症を呈して死亡した．次に pure red cell anemia の1例は肝製剤 (Nagravon) 及び steroidhormoneで貧血回復が途中で止まつたので，D 10mg宛週2回投与した所，35日目には赤血球は 290万から 325万に，血色素は60%から 80%に，栓球は10万から21万に増加した．出血性 aleukia ではD 12.5mg 宛週2回投与前後を比較すると，第1例は38日目，赤血球 295万が 298万に，血色素は79%が65%に，白血球は3500が5100に，栓球は 0.8万が1.7万になつた．第2例は18日目，赤血球は 381万が400万に，血色素は75%が70%に，白血球は3700が5300に，栓球は 1.5万が17万になつた．尚2例とも肝製剤 (Nagravon) 及び steroidhormone を併用している．次

に肝硬変症に伴なう貧血1例はD 12.5mg宛週2回投与後72日目に赤血球は363万より494万，血色素は83%より98%に増加した．

以上慢性腎炎4例中2例，ネフローゼを加味する腎炎3例中2例，出血性 aleukia 2例，pure red cell anemia 及び肝硬変症各1例に効果を認めた．すなわち慢性腎炎1例はDのみで有効，1例はDと鉄剤の併用で有効，pure red cell anemia 及び出血性 aleukia ではD及び V. $B_{12}$, steroidとの併用で有効であつた．これらはDの有する強力な蛋白同化作用が蛋白代謝の正常化，血色素合成の促進，核蛋白の補給等を介して血液所見の改善をもたらしたものと考えられる．なお造血因子である鉄剤，V. $B_{12}$ とを併用した場合は，Dとの相乗作用により骨髄の血球生成に好影響を与え，貧血回復に有意義に作用したものと思われる．

### △ 106．X線技術者の血液学的所見　特に胸骨骨髄生検像及び治療に関して

都立駒込病院内科　　　扇谷　辰子，横田万之助

まえがき：　東京都下の都立病院及び保健所でX線業務を長期継続するものについて，昭和33年より昭和36年にかけて定例検診を行なう機会を得，慢性にうける微量のX線が生体の血球生成に与える影響及び骨髄組織の変化，特に骨髄生検像所見を観察し，これら障害に対する各種治療薬剤の効果並びにこの種職業病に対する対策について考察を試みた．

方法：　症例総数 170例，年令は22才より60才(大多数は男)，X線取扱い経験年数は4カ月より36年に及び，その大多数は5年以上である．およそ6カ月ごとに血色素量，赤・白血球数，白血球像，栓球，網赤血球数，出血時間，凝固時間測定を行ない，初回検査で白血球数4000以下，赤血球数 男400万，女350万以下であるものは要精密検査例として更に上記検査を頻繁に行なうほか，胸骨骨髄穿刺塗抹標本による骨髄像検査並びに骨髄血の固定，パラフィン埋没，切片標本作製による骨髄組織生検像の検査を行なつた．また治療薬としてはグルタミン酸白金，ホモチステイン，アミノ酸，コハク酸鉄，V.$B_{12}$，胃肝末合剤(パラベン)，燐酸アデニン製剤(アドシロン)，オロチン酸，コバルトクロロフィリン等の投与を行なつた．

結果：　1)ほとんどの例において，経過中に末梢白血球数の生理的と思われる動揺がみられる．動揺の範囲は大体1000から2500までの範囲であつた．

2) たゞし，全体としてみると末梢白血球数は6000附近及び6000よりいくらか下回るものが最も多い．年令と白血球数との関連はみとめられなかつた．

3) 血色素量及び赤血球数についても10%～15%，50万～75万程度の動揺は大多数の例でみられる．大多数の例の経過を通観すると血色素70～90%，赤血球数 400万前後が最も多い．

4) 入院治療を実施した症例では，入院後より約1カ月間は白血球数のかなりの改善がみられた．しかし，これらのものは退院後職場に復帰することによつて再びもとの状態になる傾向がみとめられた．

5) 白血球数の動揺と好中球百分比とは或る程度相関する例が多いが，少数ながらリンパ球に相関すると思われる場合もあつた．核左方推移，単球，好酸球の動きで特に目立つものはなかつた．

6) 栓球は大多数10万より20万の間，網赤血球は5‰より10‰の間であつた．

7) 出血時間及び凝固時間については大多数が正常範囲であり，出血時間のやゝ延長を示したもの(5'～6'30'')6例であつた．

8) 末梢血球数減少の程度とX線取扱い経験年数との間に明らかな相関は認められなかつた．

9) 骨髄有核細胞数は骨髄穿刺実施例46例中30例で10万以下，10例で10万～20万の間，6例で20万～25万の間であつた．すなわち低形成の傾向が認められる．

10) 骨髄塗抹標本像では大部分の例で白血球生成障害の像があり，特に骨髄系の白血球の生成障害と網赤血球の増殖が認められる．

11) 骨髄生検像では造血巣の明らかな減少を認めるものが多く，かつ造血巣における細胞密度の減少が観察された．

12) 以上のごとく末梢血及び骨髄組織の障害像に各種薬剤による治療を継続しても，目立つた改善はみとめられなかつた．

13) たゞし，今までの観察期間中，時と共に進行し増悪する例もなく，症状はすでに固定されている観がある．

14) 他臓器，特に心臓，肝臓，腎臓の機能障害を惹起したものはなかつた．

断案：　以上のことからこれまでの施設，特に数年前までの設備のもとでは，就業後2，3年の間にすでに全身臓器中で造血組織に選択的に不可逆性と思われる障害があらわれてくると考えられる．たゞし，これら障害像の

所見が約3年間の観察中，或る程度の動揺はあつたが特に目立つた進行性の増悪を示さなかつたことは，最近X線取扱いに対する心構えがきわめて慎重になつたためかとも考えられる．入院せしめた症例で，入院後一時かなりの改善を示すものがあつたが，これは安静臥床による造血器官への血液循環の改良に関連があると考えられ，これを直ちにX線からの解放によると考えるのは危険であると思われる．

各種薬剤についてはいずれも目立つた効果をみとめ難いので，X線障害に対する対策としては現在までのところ，積極的にX線に対する防護法を改善して行くより方法がないと考える．

### 107．血球血清間の相互関連に関する研究（第1報）特に白血球核内の DNA 量を中心として

弘前大学松永内科　○松永　藤雄，山口　保
三浦　行一，小原　徹也

ビタミン $B_1$, $B_2$ や alkaline phosphatase の血球及び血清内の分布差が臨床上大きな意義をもつことを発見したわれわれは，従来主として全血として観察せられた諸数値のうちに，血球と血清に分け特に血球内の値をとりあげる時臨床的意義の増大する場合にしばしば遭遇するようになつた．そこで血球をさらによく知ろうとして，今回は主として白血球の面に立ち，その有するDNA量を顕微分光光度計（MSP）で直接に測定し，この量に対する種々の条件の影響を微量化学的に追究した．

厚さ0.15mmの被い硝子に血液又は骨髄液を塗抹し，Carnoy 液で固定した後 Feulgen 染色を行なつた細胞核を，オリンパス光学製のMSPを用い，最大吸収の波長 533mμ で吸光率Eを測定する．次いで，一定の顕微鏡と描画器を使用して各細胞核を1750倍に拡大して描画し，プラニメーターでこの面積Sを算出する．われわれは，細胞核内のDNA量を，吸光率Eと核面積Sの積，すなわちESなる相対量で表現した．

この方法による正常人の末梢血白血球内のDNA量には年令や性別による差はみられず，その平均は14.7± 2.3であつた．核面積と吸光率との間の相関係数は，好中球では相関係数−0.41程度であつたが，リンパ球では−0.73という負の相関が得られた．白血球内DNA量は，肝疾患では11.1± 0.8と低下し，腎疾患でも12.0± 0.7と同様の傾向があつた．又心疾患では17.5± 2.5，再生不良性貧血では好中球で15.9± 2.7，リンパ球で17.5± 2.1であつた．

さて血清の側の諸状態との間の関係を知る第一歩として血清総蛋白量 6.5g/dlを境として2群に分けて比較したところ，低蛋白血症群のリンパ球内DNA量は正常群より低下していたが，好中球では差がなかつた．

次にリンパ球のDNA量を好中球のDNA量で除した比，すなわち L/N をもつてリンパ球と好中球のDNA量を比較すると，白血病を除いた全症例の L/N は1.03± 0.5である．L/N は白血球数とは−0.42，好中球数とは−0.62の負の相関がある．正常人において2倍のDNA量を有するリンパ球は 0.7%の割合に存在していたが，好中球には見られなかつた．Feulgen 染色標本を 533mμ の波長で撮影すると，2倍のDNA量を有する細胞が同種の正常DNA量の細胞より明らかに黒く写るので供覧した．2倍のDNA量を有するリンパ球は悪性腫瘍の治療後と再生不良性貧血に多く見られ，好中球でみられたのは悪性腫瘍と好中球増多症の場合のみであつた．白血病特に急性骨髄性白血病では，末梢血及び骨髄液ともに2倍のDNA量を有する白血病細胞の出現頻度が高く，単球性白血病では骨髄内に多く見られた．又核分裂像においては3個中2個は2倍量であつた．

次に諸種疾患の治療経過中白血球内DNA量が如何に変動するかを追求した．抗癌剤治療及び $^{60}$Co 照射後に白血球減少症をおこさない症例6例のDNA量は，治療前を 100とすると，10日乃至82日間に 117乃至 155に上昇し，その中の4例はその後減少した．抗癌剤治療後も白血球内DNA量の増加のない1例は白血球減少症をおこした．慢性骨髄性白血病の1例では，特に詳細にその変動を観察したが，まず副腎皮質ホルモン・6MP・脾X線照射の併用治療開始20日後に白血球内DNA量が減少したが，白血球数減少は34日後に至つてはじめて認められ，この時骨髄液細胞内DNA量も低下した．57病日頃から白血球増加の傾向があるので，再び6MPを投与したところ，白血球数及び白血球内DNA量は次第に上昇して来た．そこでナイトロミンを投与したところ，白血球数と共にDNA量は著明に減少した．次に急性リンパ性白血病で6MP投与により，白血球数は急激に1000に減少し，DNA量も著明に低下して死亡した．ウレタン及び副腎皮質ホルモンの治療により緩解を得ていた単球性白血病では，白血病細胞内DNA量が減少している期間中も2倍のDNA量を有する細胞が出現していた．再生不良性貧血で副腎皮質ホルモン投与により血液像の

改善はみられなかつた1例では，白血球内ＤＮＡ量は減少した．その後銅蛋白の投与による血液像の改善と共に白血球内ＤＮＡ量は増加の傾向をとりつゝ退院した．再生不良性貧血の他の例は，副腎皮質ホルモン治療及び輸血により好中球核内ＤＮＡ量は次第に増加の傾向にあつたが，リンパ球核内のＤＮＡ量に著変はなく，血液像の改善はみられなかつた．銅蛋白の投与後白血球数及び骨髄液細胞内ＤＮＡ量は増加しつゝあるが，好中球核内ＤＮＡ量は減少の傾向にある．又精子内のＤＮＡ量は同人の白血球内のそれの半分以下である．後者は前者の 2.0～ 2.8倍であつた．

以上のべた如く，ＭＳＰを使用することにより相対量ではあるが白血球内ＤＮＡ量を知り，それが腎疾患・肝疾患では低値を示し，又リンパ球内ＤＮＡ量と血清総蛋白量とはある程度平行することを述べた．又２倍のＤＮＡ量を有する細胞が出現すること並びに白血球内のＤＮＡ量は精子の２倍以上を有することは，白血球の染色体及び骨髄細胞も減数分裂をなすという見解などの解明の上に一助を与えるものと考える．さらに抗癌剤・副腎皮質ホルモン・銅蛋白等による治療時の白血球内ＤＮＡ量の変動について述べた．

### △ 108. DAB 肝癌発生過程における生化学的研究（第３報）DAB 飼育ラットにおける AICA 及びオロチン酸の影響

和歌山県立医科大学第一内科
岩鶴　竜三，溝口　輝彦，北山　久雄
前田　次郎，保田富太郎，山本　純市
胡桃　彰，村田　禎章，宮村　敬
野本　拓，北谷　勤

ＤＡＢ肝癌発生過程における肝障害に対する，核酸前駆物質ＡＩＣＡ及びオロチン酸の効果を特に糖代謝を中心として検討した．

方法： 実験動物は体重150乃至200ｇの Wister-King 系雄性ラットを用い， 一定の基礎食にＤＡＢを0.06%の割合に混じ，４週間飼育後ＡＩＣＡ20mg/rat/day，オロチン酸 20mg/rat/day 及び両者併用して１カ月間飼育した．実験前24時間は動物を絶食せしめ５%ブドウ糖液10ccを注入，１時間後断頭屠殺し，肝を氷冷下に処理，測定に供した．

以下基礎食のみで飼育せる動物群をＣ群，これにＡＩＣＡのみを添加せるものをＡ群，基礎食にＤＡＢを混じたものをＢ群，ＤＡＢで飼育後ＡＩＣＡを飼育せるものをＤＡ群，同様オロチン酸で飼育せるものをＤＯ群，両者併用せるものをＤＡＯ群とする．

成績： 1)体重増加率．Ｂ群ではやゝ低く，ＤＯ群で減少したが，Ｃ群及びその他の群では著しい差異はなかつた．

2) 肝体重比．Ｃ及びＡ群では 2.9～ 3.6で，Ｂ群以下ＤＡＢで飼育せるものは治療の如何をとわず3.4～4.4で，特にＤＯ群では高かつた（ 4.4）． これは食餌摂取率低下に伴なう体重の増加しないことが原因であろう．

3) 肝の燐酸，核酸．肝ホモジネートの無機燐，酸可溶性燐，総燐は各群の間に大きい差異はなかつた． adenine nucleotide はＢ，ＤＡ，ＤＯ，ＤＡＯ群ではいずれもＣ及びＡ群に比してやゝ減少していたが，AMP/ATP は全群を通じて平均 0.3前後で各群の間に差異はなかつた．guanine 及び uridine nucleotides もＢ，ＤＡ，ＤＯ及びＤＡＯ群ではやゝ低いが，各治療群の間に有意の差は認められなかつた．

4) 肝グリコーゲン．各治療群相互間に著しい差異は認められず，対照（Ｃ及びＡ）に比して増加していなかつた．

5) 肝の脂質．総コレステロールはＢ群ではＣ群に比して高く平均 7.5mg/g.w.w. で，ＤＡ，ＤＯ群では最も低く平均 6.0mg/g.w.w. であつた．

総燐脂質はＣに比しＡ群が高値を示し，他の群では不定であつた．ＮＥＦＡはＣ群に比しＤＡ及びＤＯ群で高値を示した．

6) 肝酵素．phosphohexose isomeraseはＣ群に比しＢ及びＤＡ，ＤＡＯ群で増強した． glucose-6-phosphatase はＤＯ，ＤＡＯ群が対照より減弱を示した．

aldolase はＣ群に比しＢ，ＤＡ，ＤＯ群では低いが，ＤＡＯ群では回復を示した．

7) 肝組織像．肝の線維化はＣ，Ａ群に比し他の群ではやゝ強いが，肝細胞変性はＢ群に比しＤＡ，ＤＯ，ＤＡＯ等の各治療群では変性度が少なかつた．ＤＮＡ及びＲＮＡについては一定の成績が得られなかつた．

### 109. 癌悪液質に関する研究

鹿児島大学佐藤内科
○佐藤　八郎，柚木　一雄，尾辻　省悟
東　達郎，森山　正武，大山　治史
市来　輝也，鮫島　哲也，前田　俊二
前田　鹿三，美坂　幸治，林　良昭

癌悪液質は担癌体における代謝異常の総合的表現であ

り，われわれの提唱する癌腫毒は癌代謝異常の発生に第一義的なものと信ずる．今回は担癌体の特異な変化として注目される肝カタラーゼ減少，貧血等に伴なうヘモ蛋白体の代謝異常に注目し，これを担癌動物において追究するとともに，癌腫毒のヘモ蛋白代謝に及ぼす影響並びに癌腫毒の化学的性状等について検討した．

Rhodamin 肉腫移植 Wister 系ラッテにおける観察．

肝，腎カタラーゼは移植2週間目より漸減の傾向を示し，脾カタラーゼには著変を認めなかつた．ヘモグロビンもほゞこれと平行して減少し，末期には著明な貧血の起こることが認められた．すなわち，腫瘍の増殖とともにヘモ蛋白代謝異常の起こることを示し，かかる変化は腫瘍に本態的なものであることが推測される．よつて今回は，ヘモ蛋白体の precursor としての porphyrin 代謝の動態を観察することにした．

臓器中の protoporphyrin を測定してみるに，肝，脾では腫瘍移植とともに漸増し，3週目をピークとして漸減の傾向を示した．腎，骨髄，筋肉中の protoporphyrin 含量は比較的少なく，腫瘍移植による著明な変動は認められなかつた．すなわち，porphyrin 体よりヘモ蛋白体への合成障害とともに，porphyrin 体自体の代謝も障害されていることが推定された．

porphyrin の precursor と考えられる δ-aminolevulin 酸（δ-ALA）はコハク酸-グリシン回路を経て生成されることが明らかであるが，コハク酸-グリシン回路は α-ketoglutar 酸及び purine の生成にも関与する．

δ-ALA より porphobilinogen の生成に関与するδ-ALA 脱水素酵素は，肝では漸増の傾向を示したが，3週間目に著減し，4週以後はほゞ正常値に復して来た．脾では2～3週目に著減した後漸増の傾向を示し，腎では3週目に軽度の増加を示した．

α-ketoglutar 酸は，肝，腎，脾において漸増し，4週目に最高値に達したが，以後漸減の傾向を示した．

purine 化合物として核酸を定量してみたところ，RNAは漸増して，腎，脾では3週目に，肝では4週目に最高に達し，以後漸減した．DNAは僅かながら漸増の傾向を示した．すなわち，担癌体においては，コハク酸-グリシン回路より porphobilinogen に至る道程の障害が存在する反面，purine 合成及び α-ketoglutar 酸生成が亢進しているもののようである．又，ヘモ蛋白の生成に深い関連を有する銅は，肝，血清，血球内において漸増し，末期には著しい増加を示した．

一方，糞便中の urobilinogen は，3～4週にやゝ増加するが以後次第に減少した．すなわち，担癌体におけるヘモ蛋白の減少は，生成障害が要因をなし，その破壊は意義の少ないもののようである．

癌腫毒のヘモ蛋白代謝に及ぼす影響．

人癌組織より，氷酢酸抽出法で粗癌腫毒を製し，DDd 系マウスに注射してその影響を検討した．注射量は10～20mgである．肝カタラーゼは24乃至48時間目に著明な減少を示した．臓器中 protoporphyrin は，肝，脾において著明な増加，腎において軽度の増加を示し，骨髄，筋肉においては著変を認めなかつた．肝 δ-ALA 脱水素酵素は，癌腫毒注射により軽度の減少を示した．α-ketoglutar 酸は肝，腎，脾において著明な増加を示し，核酸は，肝，腎，脾においてRNAの著明な増加を示したのに対し，DNA には著変を認めなかつた．銅は肝において，癌腫毒注射により増加する傾向を示した．

以上，癌腫毒注射により惹起されたヘモ蛋白代蛋謝の動態は，担癌体において認めたものにほゞ類似するものであつて，担癌体のヘモ蛋白代謝障害に対し癌腫毒が大きな要因をなしていることがうかがえる．すなわち，癌腫毒はporphyrin precursorの生成を障害し，purine合成及びα-ketoglutar酸の生成を促進するとともに，porphyrin よりヘモ蛋白の生成をも障害するもののようである．

癌腫毒の精製及びその化学的性状．

癌腫毒の性状を検討するためその精製を試み，ほゞ目的を達することができた．

粗癌腫毒を材料とし，amberlite XE-64，column chromatography，M/10 glycine buffer, gradient elution analysis により，高度の肝カタラーゼ低下活性を有する $TH_2$-A,-B,-C の3分画を得た．これらの活性物質は，phospholipid を主体とする lipoprotein であり，核酸を含有せず，peptide 部のアミノ酸分析では，大量のロイシン，アスパラギン酸，グルタミン酸を含有することが判明した．これらの物質は電気泳動学的にほゞ均一であり，DNP法によるN-末端アミノ酸分析ではいずれも arginine が証明された．N-末端 arginine 含量より計算した最小分子量は $TH_2$-A5,700，$TH_2$-B 4,200，$TH_2$-

C 6,400 で，かなり小分子の lipoprotein のようである．

### 110．諸種疾患患者体液の免疫電気泳動法による研究主として癌患者血清について

金沢大学第一内科 ○高田 昭，斉藤 昌道
谷野 淳，江幡 謙次

石川，高柳は免疫電気泳動法を利用して癌に特異的な $\alpha_1$, $\alpha_2$, $\beta$ globulinの出現を認め，又大矢も癌患者血清の Cohn の Ⅲ₀ 分画中に $\beta$-globulin の特異的な出現を認めている．われわれはかかる蛋白が諸種疾患時にいかなる変化を示すかについて検討を加えた．

方法： 抗癌家兎血清は Freund の adjuvant 法に従い，癌患者血清を成熟家兎に1週間隔で2回筋注する事により得た．蛋白分画は Cohn 法に従い癌患者血清及び腹水より Ⅲ₀ 分画を，Winzler-Weimer 法により mucoproteinを抽出し，おのおの 1.5，3％液を抗原として使用した．免疫電気泳動は燐酸緩衝溶液を加えた1.33％の寒天平板（pH 7.5，$\mu$ 0.06）を使用し，患者体液0.05 ccを22mA で8時間泳動した後抗体溝に抗血清 0.3ccを入れ，20℃に保温保湿し，1，3，5，7日に沈降線を観察した．Ouchterlony 法は2％の寒天平板に径3mmの抗原池と径 2.5mmの抗体池を5mmの間隔に作り，おのおのに患者血清及び抗血清を入れ同様に観察した．抗血清の健康人血清による吸収は抗血清1ccに対し，健康人血清0.1～0.5ccを加え遠心後の上清を吸収抗血清とした．

成績： 抗癌家兎血清に対する癌及び健康人血清の反応は両者に差は認め難いが，抗血清の健康人血清による吸収によつて $\beta_2$ の位置に癌にのみ1本の沈降線を認めた． 抗癌 Ⅲ₀ 血清に対しても同様の成績が得られ，これは脂肪染色に染まらなかつた．抗癌 mucoprotein 血清に対しては，癌患者血清は$\alpha_1$の位置に健康人血清より強い沈降線を認め，癌患者では $\alpha_1$ mucoprotein の増量が推定された．次に Ouchterlony 法にては健康人では16倍稀釈以下，癌患者では24倍稀釈以上にて沈降線を形成した．以下の結果より抗癌 Ⅳ₀ 血清に対し，$\beta_2$ の位置に沈降線を形成するものを $\beta_2$-globulin（以下 $\beta_2$ Gl）陽性，抗癌 mucoprotein 血清に対し24倍稀釈以上にて沈降線を認めるものを $\alpha_1$-mucoprotein（以下 $\alpha_1$ M）陽性と判定し検索を進めた． 被検体は 494 例の血清と 22 例の胸腹水である．上部気道癌17例中 $\beta_2$ Gl 64.7％，$\alpha_1$ M70.6％，肺癌22例中 $\beta_2$ Gl 100％，$\alpha_1$ M95.5％， 胃食道癌73例中 $\beta_2$ Gl 72.6％， $\alpha_1$ M79.5％， 肝胆道癌20例中 $\beta_2$ Gl 100％，$\alpha_1$ M90％，膵癌5例は $\beta_2$ Gl, $\alpha_1$ M共に100％，その他の消化器癌9例中 $\beta_2$ Gl 55.5％，$\alpha_1$ M 66.6％，泌尿器系の癌8例中 $\beta_2$ Gl 87.5％，$\alpha_1$ M62.5％，婦人生殖器癌8例中 $\beta_2$ Gl 87.5％，$\alpha_1$ M87.5％，その他の癌4例中 $\beta_2$ Gl 75.0％，$\alpha_1$ M75.0％，癌以外の悪性腫瘍9例中 $\beta_2$ Gl 88.9％，$\alpha_1$ M66.6％にそれぞれ陽性であつた．以上総計すると癌患者では 175例中 $\beta_2$ Gl 陽性は 141例80.6％，$\alpha_1$ M陽性は 142例81.1％であり，両者共に陰性は14例 8.0％であつた．一方非癌患者では 302例中 $\beta_2$ Gl陽性は29例 9.6％で，その中20例は発熱者で，発熱者を除けば 3.2％となる．$\alpha_1$M陽性は52例17.2％で発熱者を除けば13.1％となる．両者共に陰性は発熱者を除けば85.5％であつた．白血病では急性白血病11例中 $\beta_2$ Gl は81.8％，$\alpha_1$ Mは90.9％に陽性，慢性白血病では両者共に陰性であつた．滲出液では $\beta_2$ Glのみ検したが，癌患者では15例中93.3％が陽性を示し，非癌患者7例ではいずれも陰性であつた．

考案： $\beta_2$-globulinは Cohn の Ⅲ₀ 分画中に含まれるも lipoprotein でなく，癌患者血清蛋白の質的異常を示すものと考えられ，大矢及び石川，高柳の $\beta_2$-globulin に相当するものかも知れない．$\beta_2$ Gl は感染症に高率に陽性である事よりＣＲＰとの関係が問題となる．両者を同時に測定した成績では69例中60例が並行した成績を示し，両者は共通した性状を有する蛋白であろうと推定されたが，9例では異なつた成績を示し，癌では$\beta_2$ Gl が，非癌ではＣＲＰの陽性率が高かつた．$\alpha_1$-mucoproteinは石川，高柳の $\alpha_1$-globulin，又 Darcy の mucoprotein に相当するものかも知れない．われわれの認めた $\alpha_1$ M と酸溶性 mucoprotein とを同時に測定した成績では，一応相関の傾向あるも，癌では $\alpha_1$ Mの増量の傾向が認められた．$\beta_2$ Glは癌群では80.6％に，非癌群では発熱者を除き 3.2％に陽性を示し，$\beta_2$ Gl の検出は癌の診断の補助として価値あると思われる．肺，肝胆道，膵の癌では $\beta_2$ Gl は 100％の陽性を示し，非癌では肝疾患の陽性度が特に低率を示し，その診断的意義は大と考えられる．$\beta_2$ Gl, $\alpha_1$ M共に陰性は癌群 8.0％，非癌群 85.5％であり，Ouchterlony 法による検出の簡便化と共に癌の集団検診への応用を示唆するものと考える．滲出液でも癌群では$\beta_2$ Glは高率に陽性を示し，診断上有意義と考えられる．

結論： 1）癌患者血清中に Cohnの Ⅲ₀ 分画中に含まれ脂肪染色に染まらない $\beta_2$-globulinを認め，更に $\alpha_1$ muco-

protein の増量を認めた．2)癌患者 175例中 $\beta_2$ Gl 陽性は80.6%，$\alpha_1$ M陽性は81.1%であり，肺，肝胆道，膵癌では $\beta_2$ Glは 100%陽性であつた．3)非癌患者 302例中 $\beta_2$-Gl 陽性は 9.6%，$\alpha_1$-M陽性は17.2%であり，発熱者を除けば 3.2%，13.1%である．4)滲出液では，癌群の15例中 $\beta_2$ Gl 陽性は93.3%，非癌 7 例では全例陰性であつた．5)急性白血病11例中 $\beta_2$ Glは81.8%，$\alpha_1$ Mは90.9%に陽性で，慢性白血病の 4 例では両者とも陰性であつた．以上 $\beta_2$-globulin 及び $\alpha_1$-mucoprotein の免疫学的検索は，癌の診断の補助として価値あるものと考える．

**質問**　札幌医大癌研究所　福田　守道

$\beta_2$-globulin 領域に現われるという特異沈降線の C-reactive proteinとの異同は極めて重要である．CRPが担癌患者血清中に非特異的であるが，著明に増量するということは既に認められている．

C-reactive protein と $\beta_2$-glob. 特異沈降線との異同を次の方法で検査した成績を伺いたい．

1) Ouchterlony 法．

2) 免疫電気泳動法による比較．

**答**　金沢大学第一内科　高田　昭

1) $\beta_2$-globulin とCRPとは免疫電気泳動上ほとんど同様の性質を示す．臨床上何故異なつた成績を示すかは良くわからない．

2) Ouchterlony 法ではつながります．

**座長**　信州大学教授　戸塚　忠政

### 111. 肺癌患者の気管支造影法による診断評価

慶応大学外科

石川　七郎，○米山　武志，川口　竜文

肺癌は気管支原性疾患であるから，気管支の形態変化を再現する気管支造影法は，肺癌の鑑別診断および病期決定に有用である．

われわれは，肺癌 250例中 163例に気管支造影法を施行し，診断価値の高いことを知つている．この多数例の経験から，肺癌に特有な所見を決定し，のちに述べるような三つの型に集約している．この判読基準はきわめて信頼しうるものであるが，さらにこれらの特徴像を正確に把握し，判読の裏付け，根拠をうるために，今回は肺癌切除 100例の個々について病理検索を行ない，造影像と対比検討した．この 100例のうち，造影上肺癌特有像をしめしたのは78例　78%である．

所見陰性であつた残り22例　22%について，本法による診断限界を病理形態上より規定した．非癌性慢性肺疾患，主として結核，化膿症40例を対照として同様の検索を行なつた．気管支に発生する悪性腫瘍であるから，病理学的に，①気管支壁を破壊し，求心性狭窄ないし閉塞を形成する．②常に expansive であり，③リンパ節転移が高度で気管支にたいして圧排，変位，狭窄などの二次的影響をあたえる，などが特徴である．これらが造影形態には狭窄ないし閉塞，変位圧排，あるいはそれらの組合せとして表現される．したがつて気管支の癌性滲潤様式，(1)発生部位，(2)局所気管支変化，(3)腫瘍または転移リンパ節腫と気管支との相関について検討した．

(1) 発生部位をみると，区域枝以上の太い部のものが61例61%，区域枝より末梢原発のものが39例39%である．後者について原発気管支の局所形態変化をあきらかにすることは困難であり，区域枝より中枢原発例につき局所病変を検討した．

(2) 局所変化．腫瘍の発育形式により，気管支腔内に突出した状態（ポリープ状）のものがある．この時期に診断される機会は非常に少なく，1例を経験している．管腔内に突出した造影欠損であり，管内腫瘍型とよぶ．発見頻度は少ないが，診断価値は高い．腫瘍の発育とともに狭窄は高度となり，閉塞にすすむ．この病期に発見されることが多く，切除 100例中60%と，最も高頻度にみられた．腫瘍そのものによる閉塞でV型，U型など類型はあるが，いずれも鋭的な切断像を呈する．この型では，他疾患との鑑別に困難を感ずることは殆どない．

(3) 区域枝より末梢発生例は39例39%である．原発気管支は腫瘍に没入し，局所変化の特徴を明確につかむことは困難である．しかし常に expansive であり，周囲の気管支を圧排発育する．その程度は腫瘍の大きさにより規定される．圧排像のみられたものは17例で，末梢原発例の43%にあたるが，すべて直径 3 cm以上の腫瘍例であつた．換言すると，直径 3 cm以上の末梢発生腫瘍は種々の程度に周辺気管支を圧排し変位させる．結核，化膿症では，気管支は集束し，誘導気管支の存在，および周辺気管支に拡張のような気管支壁自体の変化をみることが多く，鑑別上参考になる．また，空洞化した場合にも誘導気管支のないことが肺癌の特徴である．

(4) 明らかなリンパ節転移をみたものは 100例中40例40%である．このうち気管支に形態変化をあたえてい

るものは14例14%である．気管支幹および葉気管支起始部に変位，狭窄をみる．重複造影による同部の呼吸運動制限とあわせて肺癌をつよく疑わせる所見となる．以上の検討から，造影写真で肺癌を診断するとき，次の三つの特徴像を見出すことになる．①太い気管支腔に突出した腫瘍による造影欠損； 管内腫瘍型．②区域枝以上の太い気管支に発生した腫瘍による鋭的な狭窄および閉塞； 閉塞型．③転移リンパ節腫による肺門部気管支の狭窄変位および区域枝以下の末梢に発生した直径3cm以上の腫瘍による周辺気管支の圧排； 圧排型．

そして鑑別が問題となる炎症性疾患とは，(1)気管支集束像の欠除，(2)誘導気管支の欠除，(3)周辺気管支の附随した炎症性変化が少ないこと，などが参考となる．

以上陽性所見例は78%であり，管内腫瘍型1%，閉塞型60%，圧排型17%である．

100例中22例では陽性所見がえられなかつた．これらを病理的に検討すると，末梢の気管支原発例であり，直径3cm以下の腫瘍例がきわめて多く，しかも肺門リンパ節転移が軽微乃至は証明されないものであつた．これが本法の診断限界と規定される．

注意深い判読によつて78%の例に陽性所見をえたことは，本法の診断価値が高いことを示している．実施も簡便であり，routine に行なうべき検査法である．

### 112．胃癌の病態生理学的研究

大阪医科大学岩田内科

岩田 繁雄○中村 逸朗，好井 敏昭
遠藤 勉，市岡 四象，陰山 克
和田 晃直，羽野 聖，若林 明
石井 博，水岡 昭吾，大森 満
細川 栄，福本 圭士，黒坂 潤一

われわれは胃癌の病態解明，早期診断を目的として，胃の各種疾患すなわち胃潰瘍，慢性胃炎等と胃癌に血清化学的検索を実施し知見を得たので報告する．まず血清蛋白像は胃癌に特異像を示すといわれているが，われわれの検索した結果では総蛋白量は胃癌平均6.1g/dl，胃潰瘍平均6.5g/dl，慢性胃炎平均6.7g/dlで，胃癌で最も低く，albumin も同様胃癌で低い．globulin は各分屑共に増加の傾向を示し，特に$\alpha_2$-globulin は胃癌平均10.6%で胃潰瘍平均6.8%，慢性胃炎平均7.1%よりはるかに高い値を示した．従つてA/Gは，胃癌では潰瘍や慢性胃炎に比して低下している．これら疾患の血清多糖類を Schiff 試薬により染色検討した結果，血清蛋白分屑と同様の傾向を示すが，$\alpha_2$ 多糖類において胃癌は平均34.4%で，胃潰瘍平均21.6%，慢性胃炎平均20%に比して，その増加は著明であつた．

われわれは更に糖蛋白の一つである sialic acid を Werner-Odin- 秋田改良法により定量した．その結果，健康者の血清 sialic acid値は60～82mg/dlであるが，胃癌患者では胃潰瘍，慢性胃炎におけるよりも高値を示した．すなわち，胃潰瘍，慢性胃炎等においては大部分正常値を示し，増加した慢性胃炎の1例も2カ月後に正常値に復したが，胃癌においては90～150mg/dlの高値を示すものが多く，殊に胃癌より癌性腹膜炎その他の臓器転移をみた例に著明な高値を示した．又胃以外の癌においても高値を示し，特に発熱を伴なつた肺癌は著しい高値を示した．血清 sialic acid 値は血清蛋白分屑中 $\alpha_2$-globulin に多いとされているが，われわれの研究でも $\alpha_2$-globulin と密接な相関を認めた．更に血清 $\alpha_2$-globulin 値とCRPとの関係について検討し，相関を認めた．抗癌剤を使用して血清 sialic acid 値の変動を観察した結果，抗癌剤の使用により一般状態，腹水，血沈等臨床症状の軽快に伴ない血清 sialic acid 値も低値を示し，抗癌剤の効なき場合には血清 sialic acid 値の低下は認められない．更に手術例においては術後2～3週で sialic acid 値は正常値を示した．

これらの諸点より血清 sialic acid 値は癌の診断の一助となり，又抗癌剤の効果の有無乃至手術後の予後等判定に応用し得るのではないかと考える．

更に Brdička 第2反応をポーラログラフ（島津製作RP2型）Sens. 20$\mu$A/200mm，25℃で第2極大波の波高を蛋白波の波高として測定した．その結果，慢性胃炎，胃潰瘍においては健康者と同様40mm以下の低値を示し，この内胃液が低酸を示した胃潰瘍は，対照よりやゝ高い値を示した．胃癌においては70mm以上の高値を示し，肺癌等胃以外の癌においても高値を示した．更に抗癌剤の影響について検討した結果，血清 sialic acid と同様に有効な抗癌剤の使用により第2極大波高の低下を来たし，又手術後においても低値を示した．

血清 arginin, glycosiamin 値について Pilsum, Malfin，和田改良法によつて測定した結果，血清 glycosiamin 値は健康者，胃潰瘍，慢性胃炎と胃癌とはいずれも0.29～0.31mg/dlで差異を認めないが，血清 arginin 値は健康者平均1.72mg/dl，胃潰瘍1.74mg/dl，慢性胃炎1.58mg/dlに比し，胃癌は1.90mg/dlと高く，又胃以外の癌でも2.03mg/dlと高値を示した．血清 arginin 量と血清蛋白量

との関係をみるに，血清蛋白量の低下に伴ない arginin 量の低下を示した．胃癌患者中血清 arginin 低下し，総蛋白量の低値を示す患者は栄養状態の悪い症例であり，血清 arginin 量の低値は患者の臨床像と関係がある．

血清 Ca 量，Mg 量を柳沢法により定量した結果，血清総 Ca，透析性 Ca 共に健康者と胃癌との間に差異を認めない．血清 Mg 値，殊に総 Mg 量は，対照に比し胃癌においては増量の傾向が認められた．

むすび： われわれは血清蛋白像，多糖類，sialic acid，血清蛋白波，arginin，Mg 量等を測定し，慢性胃炎，胃潰瘍等と胃癌との間には差異があり，かつ抗癌剤，手術による変動を検討し，これら検査が癌診断の一助となり，又抗癌剤，手術の効果判定，予後の推測に有用であることを認めた．

### 113．悪性腫瘍の細胞診に関する研究（第4報）特に白血病の診断について

慈恵会医科大学第三病院内科

○山田　欽，大平　一郎，久田　忠男
秦　親憲，荻原　正雄，戸嶋シマエ
清水　進，池田　精孝，石塚　隆和
加藤　勲，梅園　忠，中田　藤重
田中　信夫，大川辰二郎，村沢　裕啓

悪性腫瘍の診断法の一つとして細胞診は最近特に注目されるようになつた．しかし実際の判定に際しては相当の熟練を要し，必ずしも容易ではない．これは判定の根拠を形態学に頼るよりよい方法が無い事によろう．われわれは多層式重層分離法を応用する事により，細胞の物理的性状特に比重を参考とする新しい細胞判定の方法を考案し，細胞診の成績を向上せしめ得た．今回は特に白血病を中心とする幼若白血球について，検討を加えた成績を発表する．

方法： 材料として白血病患者14例，類白血病反応症7例及び数名の健康人の血液並びに骨髄を用いた．これらの材料には10%のクエン酸ソーダを加え凝固を阻止し，局方ガーゼにて濾過し，濾液から buffy coat を吸引して使用した．

比重差の測定： 得たる材料は多層式重層遠心分離法によつて処理した．すなわちそれは内径 1.5cm深さ10cmの円柱状沈澱管に比重を異にするアラビアゴム溶液を重ね，一番上に試料の血球浮遊液を重畳して1分間5000回転で15～30分間遠心沈澱を行なうと，血球はおのおのその重さに従つて，一定の比重のアラビアゴムの層の上に分離されて集まる．分離された細胞について形態的観察を行なうと共に，おのおの細胞の分離されたアラビアゴム溶液の比重を知ることによつて，間接に細胞の近似的比重値を知ることができる．

成績：（1） 健常人の末梢血より分離された成熟白血球及び赤血球は，すべて 1.060より重い比重層に分布する．健常人骨髄より分離された幼若白血球は 1.056～1.066の比重層に分布し，幼若な細胞程軽く，成熟度の進んだ細胞程重い比重を示す．

（2） 類白血病反応症では，末梢血より分離した幼若白血球は，1.058～ 1.066の比重層に分布し，骨髄中の細胞は健常人の骨髄と同じで 1.056～ 1.066の比重層に分布している．

（3） 白血病患者では幼若白血球の分布比重は 1.050 ～ 1.060の間にあるが，その病型によつて異なる値を示す．a） 急性白血病8例では，出現した芽球が最も軽く 1.050～ 1.052の比重分布を示し，形態的にも明らかな核小体を有する骨髄芽球が大部分を占め，1.054～1.060の比重には全く細胞を認めず，比重の上からも白血病裂口に相当するものがあると考えられる．b)亜急性の経過をとつたものは4例で，その末梢血に出現した骨髄芽球は急性の経過をとつたものに比してやゝ重く，分布比重の幅も広く1.052～1.058の間にあつた．従つて比重的には白血病裂口は見られないが，形態的には急性のものより幼若度が弱いように見えるがほとんどが芽球で白血病裂口も見られる．この4例は比較的経過が長く，亜急性であつた．骨髄中の芽球の態度も全く末梢血のそれと同様であつた．c)非白血性白血病は2例で，末梢血の白血球数は共に3,000以下を示し，経過は急性であつた．末梢血に見られた幼若白血球の比重分布は1.054～1.060で普通の塗抹標本では数が少なく判定に困難を感ずるが，多層式重層遠心沈澱法で集めると明らかにわかる．すなわち形態的には原形質に微細な顆粒を有する前骨髄球が大多数で，芽球は見られなかつた．しかし骨髄中には多数の芽球が存在し，その比重分布も 1.050～ 1.052で全く急性骨髄性白血病と同様であつた．従つて，この2例の非白血性白血病では骨髄に多数の幼若な芽球が存在するにも拘わらず，末梢血にはこの芽球は何らかの理由で出現せず，或る程度成熟した前骨髄球となつて出現したため，末梢血中の白血球数が少なく，しかも比重分布も一般の急性白血病とやゝ異なるものと考えられる．

断案： ①一般に白血球は同一種類のものでは，幼若度の強いもの程比重は軽く，成熟度が進むに従つて重い

比重に移行する．②白血病の場合に出現する幼若細胞は最も軽い比重値を示すが，特に急性白血病の場合の骨髄芽球は最も軽く1.050～1.052の比重に分布する．経過の緩慢な白血病ではやゝ重い比重を示し同じ芽球でも比重的には急性のものとに差異がある．③類白血病反応症に出現する幼若白血球は，健康人骨髄中の幼若白血球と同一の比重分布を示し，本質的には同様のものと考えられる．④類白血病反応症に出現する幼若細胞と白血病患者に見られる幼若細胞との間には，明らかに比重分布上差が見られ，同一芽球でも急性白血病の場合の方が軽いので明らかに区別できる．⑤小骨髄芽球は，形態的にリンパ球と似ており，時に鑑別の困難なこともあるが，比重的には明らかな差があり容易に鑑別できる．⑥末梢血の白血球数の極く少数の場合には幼若白血球を捜すのは容易でないが，本法によれば幼若白血球のみを集める事ができ，しかもその分布比重値を測定する事によつて鑑別診断が可能である．

### 114．癌並びに白血病の核学的細胞診断に関する研究

福島県立医科大学粟野内科
○粟野亥佐武，津田　福視，外島　伸
国分　一彦，安部　淑子

悪性腫瘍細胞が恐らく体細胞に由来するであろう事は一般に信ぜられているが，生物学的にどのような過程を経て癌化するのか現在不明である．従つて個々の遊離細胞による癌の診断も極めて困難であり，又白血病細胞と類白血病反応細胞との鑑別も同様である事は周知の通りである．われわれは核学的にこのような癌や白血病細胞を正常の体細胞，或は炎症性の細胞と区別して正確に診断できないかどうか，或は腫瘍の形態や臨床経過とこれら悪性腫瘍細胞の核学的特徴との間に関連がないかどうかについて検討してみた．

これらの核学的検索に用いられた症例は，癌性腹膜炎を併発した8例の胃癌と13例の急性或は慢性白血病である．これらの患者の腹水中の癌細胞或は骨髄中の白血病細胞について，染色体数と染色体構成を調べ，これを正常の体細胞染色体と比較し，相違があるかどうかを検討し，更に腫瘍の組織所見や経過と腫瘍細胞の染色体との関係を調べた．

正常体細胞の核型を成人6例について調べたが，染色体の基本数は46であつた．しかしそのほかにも少数宛異数体や倍数体が存在する．この46個の染色体は22対の相同染色体と1対の性染色体から成り，相同染色体は更に大きさの順により七つの group に分類することができる．8例の胃癌患者の腹水中の癌細胞からの所見では，染色体数の分布は正常と相異しており変異の幅が増大している．これを個々の例についてみると，3例は低3倍体，3例は低2倍体，1例は高2倍体であり，腺癌の1例のみ正常と同数の2倍体を示した．これらのうちで殊に変異の幅が著しく増大しているのは低3倍体の場合で，これは同じ材料から採つた個々の細胞で染色体数も染色体構成もそれぞれ非常に違つており，無論正常の体細胞染色体とも著しく相異している．

このような3倍体の胃癌3例中2例を剖検する事ができたが，胃原発巣は慢性に浸潤し，又至る処転移が著明であり，いわゆる蔓延型というべき型に近く，何か個々の腫瘍細胞が孤立して分裂増殖し易いのではないかという印象をうける．他の5例は near-diploid で，このうち2例はいわゆる Krukenberg 腫瘍で粘液細胞性癌であり，他の2例は一部腺癌，一部単純癌の組織像を示し胃の原発巣は比較的限局性であり，又2倍体の1例は肝臓に大きい転移のあつた腺癌例であつた．すなわちこれら near-diploid のものはどちらかといえば限局性で，癌細胞相互の結合が強く，離れて増殖し難いのではないかという想像もできるが，現在の段階では例数が少ないので癌細胞の核型から癌組織の形態を予知する事は危険であり，更に例数を増して検討したい．

いずれにしても癌の染色体は多くの場合，数においても或はその構成においても正常と異なつており，染色体数を調べただけでも大体において体胞細と区別が可能であり，染色体構成を調べると更に明瞭となる．しかし腺癌の1例で正常の場合と等しく diploid number を示し，核型も非常に似ていた事は注意しなければならないと考える．結核性腹膜炎では一般に腹水中の間接分裂を示す細胞は非常に少なく，たまたまその1例で染色体数を数えることができたが，正常と等しく46であつた．

13例の急性又は慢性白血病の染色体を調べたが，その染色体数で，9例は体細胞と等しく46に mode があり，1例は46と44に mode を有し，1例は44と45に，1例は44に mode があつた．従つて染色体数が正常と違う場合は白血病の診断に非常に参考となるが，染色体数が正常でも白血病を否定することはできない．しかし白血病の染色体構成を見るとしばしば体細胞と異なる所見がある．

例えば体細胞のX染色体に当る所のものが見られなく

なつたり，又小型の染色体中に一個の pair とならない特に小さい染色体が存在するような場合があるなどである．後者については最近米英で殊に慢性白血病の染色体でこれを指摘している．われわれはC58マウスの白血病で二つの異常染色体，すなわち体細胞に見られない非常に小さい棒状の染色体のある事と，中型で著明にhetero picnotic な染色体で異常所見を有するものを見ているが，ヒトの白血病でもこれと似た所見があるかも知れない．1例の類白血病反応では染色体数も染色体構成も体細胞と同様であつた．

このように白血病細胞と体細胞とを染色体数の上から区別する事はできない事が多いが，核型を詳しく調べてみると，或程度可能と考えられる．しかし現在問題が沢山残つており臨床的に診療に用いるには少し早過ぎる段階ではないかと考える．

### 115．白血病並びに癌の化学療法に関する研究（第14報）

名古屋大学内科第一講座
○木村禧代二，太田　和雄，大北　威
山崎　健之，浅井　紀一，山田　一正
栗田　宗次，勝見　乙平，星野　章
坂井　保信，棟方　宏次

A）　急性骨髄性白血病の化学療法

本症治療の主体をなす薬剤はなお steroid hormone (ST.H) と 6-mercaptopurine（6 MP）である．しかし治療当初よりこれら両薬剤の単独治療に反応し難い症例，すなわち演者等の病型 $A_1$, $A_2$ に属する症例，或は初回治療による緩解例の再発に際しての再治療に対する抵抗例，すなわち薬剤耐性例に遭遇する機会の増大も又事実である．演者等はこれらの症例に対する治療対策として，6 MP 1日量 2.0～2.5mg/kg，prednisolone 1日量 0.6mg/kg，T 431 L 1日量20mg～40mg の3剤併用療法，これに mitomycin（MC）1日量1mg～2mg を加えた4剤併用療法，或はS T．H 1日量 2.0mg/kgの大量単独療法乃至これと他薬剤通常量との併用療法を試み，次の結果を得た．

1）　3剤併用療法

初回治療例（以下初回例）においては，成人白血病2例中2例，小児白血病4例中1例に完全緩解を得たが，再発例に対する再治療例（以下再回例）においては成人白血病3例中3例に効果を認めなかつた．

2）　4剤併用療法

初回例においては成人白血病6例中完全，不完全緩解例はそれぞれ3例，2例であり，小児白血病1例中1例にも完全緩解が得られた．再回例においては成人白血病，小児白血病各1例は共に無効であつた．

3）　ST.H 大量療法（他薬剤との併用を含む）

初回例においては成人白血病12例中完全，不完全緩解例はそれぞれ3例，1例であり，小児白血病3例中2例にも完全緩解が得られた．再回例においては，成人白血病7例中完全，不完全緩解例はそれぞれ4例，1例であり，小児白血病6例においてもそれぞれ3例，1例に完全，不完全緩解を得た．

以上の成績を演者等が従来報告して来た通常量のS T.H，6 MP単独，併用療法の成績と比較すると，成人白血病の初回例においては3剤及び4剤併用療法の効果が極めて勝ぐれ，再回例においてはS T.H大量治療効果が勝ぐれている．従つて成人急性白血病の治療においては3剤，4剤併用療法によりその緩解率は増加し，又その再発に際しもST.H 大量療法により再び緩解を得る機会が多くなつたといい得る．小児白血病においても又この例外であり得ないが，未だ症例数が少ないので，小児白血病におけるこの治療法の優劣は今後の検討にまちたい．

しかし生存月日の面より以上の治療法を実施した群と従来の通常量の6 MP，ST.H 単独或は併用療法群を比較した結果は，未だ両者の間に著差を認めない．この一因として本治療の対象が，主として既述の如き重症例に行なわれたことが指摘されよう．

これらの強力な化学療法に附随する副作用として，3剤療法9例中1例に肺化膿症を，4剤併用療法9例中，肺化膿症，糖尿各1例を，又 ST.H大量療法23例中，肺化膿症3例，肺化膿症と糖尿の合併1例を認めた．これらの副作用出現率は ST.H，6 MPの通常量の単独或は併用療法例73例に出現した肺化膿症5例，糖尿4例，両者の合併1例に比するとやゝ多いように考えられる．

B）　慢性骨髄性白血病の化学療法

慢性白血病の治療に際してはできる限り白血球数の減少を緩和する様に行ない，これと脾腫の縮小が平行するように治療することが望ましい．しかし如何なる状態において，治療を中止，或は維持療法に移行すべきかは未だ明らかでない．演者等は各種の条件下にこの問題を検討するに，治療後白血球数 4,000～10,000に低下した群においてその緩解期間が6カ月以上に及ぶ症例の多いことを見出した．

次に薬剤耐性例に対する他薬剤の効果を比較検討するに，nitromin は thio-TEPA，myleran 耐性例に，T

EMは nitromin 耐性例に, myleran は TEM, thio-TEPA 耐性例に, MCは nitromin 耐性例にそれぞれ有効なことを認めた.

116. 癌化学療法に関する研究(続報)

国立東京第一病院内科
○小山　善之, 河野　実, 武正　勇造
林　康之, 原島　三郎, 木村　英和

I. nitrogen mustard の cyclophosphamide ester (CPA) 〔N,N′-bis ($\beta$-chloroethyl)-N′,O-propylene phosphoric ester diamide〕 (Endoxan) は phosphamidase 又は phosphataseで分解されて初めて活性となるので, 生体内に入り初めて作用するいわゆる仮面性化合物の一つである. nitrogen mustard-N-oxide-D (MNO-D) は NMO とその dimer 〔N,N′-di-($\beta$-chloroethyl) N,N′-dimethyl piperazinium dichloride〕 とが2:3の重量比に含まれ分子結合したもので, 制癌作用はNMOと大差なく副作用が少ないという. われわれは各種進行期癌55例をCPAで, 26例を NMO-Dで治療した. 投与方法はCPAでは静注又は内服で1日量2～4mg/kg体重を連用, 腹腔内へは6mg/kg 1週1回注入である. NMO-Dは 0.5～1mg/kgを静注又は内服で連続投与した. CPA治療55例中胃癌17例が最も多く, 他癌腫30例, 肉腫5例, リンパ腫・白血病合せて3例である. 他覚的改善は癌腫で6例 (卵巣2, 結腸, 膵, 肺, 耳下腺癌各1), 肉腫2例, 白血病2例で, 点数法による判定で60点以上の薬効例はない. 他覚的改善は白血病例を除き3000mg以上投与例で見られた. 同一基準で他覚的改善により臨床効果を判定した他の制癌剤の成績と比較すると, 癌腫ではCPA12.8%, E39-S 18.2%, NMO19.4%, TSPA 26.1%, RC-4 17.1%, mitomycin C(MM)10.9%で CPAは劣り, 肉腫・リンパ腫・白血病ではCPA50%, E39-S 33%, NMO36%, TSPA68%, RC4 60%, MM 86%で中間に位した. 各薬剤群間には化学療法効果の最も少ない胃癌例数に大差があるので, それを除いた全症例で比較すると, CPA26%, NMO 26%, TSPA 46%, RC4 27%, MM42%で, TSPA, MMには劣るが他の2剤とは全く同一である. NMO-D 26例中癌腫18例では胃癌1例 (癌性腹膜炎, 6%) で他覚的改善を見たに過ぎないが, 肉腫・リンパ腫の8例中細網肉腫の著明な改善2例を含めて5例 (63%) に改善をみた. 両者を合せると26例中6例 (23%) の他覚的改善となりNMOの26%と大差なく, 自覚的改善も前者で27%, 後者で29%を示し, これまた大差を見ない.

副作用中消化器症状はNMOに最も強く, NMO-D, RC4 これに次ぎ, TSPA, CPA, E39-S, MMに少なくほぼ同率, 発熱・熱感は E39-S に最も多くNMOやCPAにも見られ, 発疹は NMO, NMO-D, E39-S に, 脱毛はCPAに見られた. 白血球減少は21～32%で著しい差はないが, 血小板減少は E39-S, NMO, RC4, MM, NMO-Dで20%以上, TSPA12%, CPA8%でCPAに最も少なく, 出血傾向も見られない. 制癌剤治療時の白血球減少についての今日までの報告の多くは投与量との関係が考慮されていない. 進行期癌治療で消化器系や全身性副作用が現れない時には, 白血球減少が来るまで投与するのが一般である. 他覚的改善例を見るに至る投与総量は, 各薬剤により異なる. 自験例ではNMO 500mg, TSPA 150mg, RC4 300mg, CPA3000mg, MM40mg 以上である. そこで上記の量を投与した時にどの程度の白血球減少が現われるかを比較した. 白血球数が治療開始前値の$^2/_3$以下への減少率はRC4 74%, MM69%, NMO 64%, TSPA46%, CPA41%で, 同$^1/_2$以下への減少率はNMO23%, MM22%, RC4 16%, TSPA 10%, CPA9%で共にCPAが最小である. 以上の結果よりCPAはTSPAと同様に使い易い制癌剤である. なお制癌剤投与の骨髄組織培養に及ぼす影響ではMM30～40mg, NMO-D 630mg投与後, 細胞増生係数, 同遊出係数, 同密度のいずれもが著しい低下を示した.

II. 癌患者に $^{32}$P-TSPA 15～30mg (280～500$\mu$c) 1回静注後, 日を追って血液及び尿の $^{32}$P 活性を測定した. 血液 $^{32}$P 活性は第1日で急激に減じ以後漸減, 20日前後でも少量認められ, その間第1及び第2週後半で軽度の増加を示した. 尿 $^{32}$P 活性は第1日に多量に見られ, 以後漸減, 第1及び第2週末に一過性増加を示した. これに対し $^{32}$P-RC4 投与時には, 尿で僅かに上述の傾向を示したに過ぎない. $^{32}$P-TSPA 24mg (320$\mu$c) 1回静注後経時的に採尿, 80%エタノールでクロマトグラフに展開, オートラジオグラフで $^{32}$P 活性分布をみると, 3時間尿には $^{32}$P-TSPA を証明せず, 9, 23, 38時間尿でこれを認め, 46時間尿ではもはや認めない. $^{32}$P-TSPA 15～30mg (270～400$\mu$c) を手術の2～3時間前に1回静注し, 手術材料を腫瘍中心部, 同辺縁部, リンパ節転移巣, 正常組織腫瘍隣接部, 同遠隔部に分け各組織の各隣分画の $^{32}$P 摂取率 ($^{32}$P cpm/P1$\mu$g/100mg 組織) を測った. 酸溶性燐は乳癌で腫瘍中心部にやゝ多く, 胃癌で一定傾向なく, 脂質燐は乳癌で正常組織腫瘍隣接部に多

く，胃癌で腫瘍組織に少ない．RNAへの $^{32}P$ 摂取率は，乳癌で主腫瘍組織に高く転移巣これにつぎ，胃癌で正常組織腫瘍隣接部に高く腫瘍辺縁部これにつぐ．DNAへの $^{32}P$ 摂取率は乳癌で正常組織腫瘍隣接部及び転移巣に高く，胃癌で腫瘍中心部に低い．$^{32}P$-RC4 手術前4時間投与例では核酸燐分画への $^{32}P$ 摂取率は乳癌で腫瘍組織に低く，胃癌で腫瘍中心部に高く辺縁部に低い．この差は制癌剤の種類の差によると思われる．以上よりTSPAは投与後体内で速かに分解され，しかも第1日に投与量の約60%が尿中に排泄されるが，9～38時間尿にTSPAが少量認められる点より，投与されたTSPAは2日間に亘り体内にあり，かつ腫瘍組織に取り入れられることを明らかにした．

### 117．肝障害におけるビタミン$B_2$代謝

名古屋大学分院内科　岸川　基明，○寺島　久二
武内　俊彦，鈴木　貞輔

従来，肝障害時のビタミン$B_2$代謝については種々報告されており，ビタミン $B_2$ の活性化固定，利用の障害が認められているが，私どもは肝障害白鼠に $^{32}P$ を投与して肝，腎のFAD，FMNへのとり込みを観察し，肝障害時の生体内ビタミン $B_2$ 代謝の動的な一端をうかがつた．

方法：　実験動物としては Wister 系の雄性白鼠を用い，20%四塩化炭素オリーブ油溶液 0.4cc/100g を皮下注射して48時間経過したものを急性肝障害白鼠とし，同溶液 0.3cc/100g を週2回8週連続投与したものを慢性肝障害白鼠とした．正常白鼠，急性・慢性肝障害白鼠に $^{32}P$ 燐酸塩 0.3mc/100g を皮下注射し，注射後3，6，12，24時間に亘つて経時的に断首脱血してその肝，腎，小腸を摘出し，それぞれのビタミン $B_2$ 総量を lumiflavin 法で測定すると共に，Crammer 濃縮法によつてビタミン $B_2$ 3型を分画定量した．また，他方他の $^{32}P$-化合物の混在を防ぐため5%クエン酸ソーダ，イソアミールアルコールの二相性溶媒を用いて展開した FAD，FMN spot の放射能を Giger counter で測定し，単位当りの比放射能を求めると共に，更に Le Page Umbreit の方法により肝の $\Delta 7P$ を測定した．

成績：　急性肝障害白鼠の肝ビタミン$B_2$量は正常白鼠の 40.7γ/g に対して 24.3γ/g，慢性肝障害は26.7γ/gで，いずれも減少を示したが，腎，小腸のビタミン$B_2$量には著明な変動を認めなかつた．ビタミン$B_2$ 3型の比率においては，急性肝障害の腎FADが正常に比し高比率を示すほか著しい変動がなかつた．$^{32}P$ 負荷後の肝の比放射能の変動をみるに，正常白鼠では3時間値が72×$10^4$cpm/g で，以後漸減を示したが，慢性肝障害白鼠では3時間値が58×$10^4$cpm/g で，以後正常に比しその減少は緩徐である．これに対して急性肝障害白鼠では3時間値が72×$10^4$cpm/g で正常と同値を示すが，6時間値は86×$10^4$cpm/g に増加し，以後急速に減少して24時間後には正常とほゞ同値であつた．腎においても同様の傾向が認められた．

$^{32}P$ のFAD，FMNへのとり込みを見るに，正常白鼠の肝のFADの比放射能は3時間で 58cpm/γ，6時間で72cpm/γ と増加し，以後漸減した．急性肝障害白鼠では3時間後 117cpm/γ，6時間後 145cpm/γ で，正常値より高値を示し，以後減少するが，24時間後に至るもなお正常例のそれより高い値を示した．慢性肝障害白鼠では3時間値36cpm/γ で正常より低値を示すが，以後漸増し，12時間後には70cpm/γ となり，正常例のそれより高い値を示した．又，肝のFMNにおいては正常白鼠では3時間より24時間に至るまでほゞ同値を示すが，急性肝障害白鼠ではFADと同様の傾向がみられ，3時間値232cpm/γ，6時間値 293cpm/γ で，正常に比し高値を示し，12時間で著明に減少した．慢性肝障害白鼠では3，6時間とも正常のそれより低く，12時間でやゝ増加し，その値は正常より高い．腎のFADにおいては正常白鼠では6時間値68cpm/γと僅かに上昇し，12時間値50cpm/γで3時間値と同値を示した．急性肝障害白鼠では3時間値75cpm/γ とすでに正常のそれより高値を示し，6時間で 125cpm/γ と増加し，12時間で正常値と同値にまで減少した．慢性肝障害白鼠では，肝におけると同様の傾向がみられた．腎のFMNにおいては，正常白鼠では経時的変化を示さなかつたが，急性肝障害では3時間値が149cpm/γで正常値より高く，6時間で 273cpm/γ に上昇し，以後12，24時間と減少を示した．慢性肝障害白鼠ではFADと同様僅かに漸増の傾向がみられた．

以上の成績から，四塩化炭素投与後48時間の急性肝障害白鼠ではFAD；FMNの turn over rate が亢進していると推察されるので，更に四塩化炭素投与後12，24時間後における $^{32}P$ のFAD，FMNへのとり込みを観察し，又同時に $\Delta 7P$ を測定した．正常白鼠の $\Delta 7P$ は4.4mg%で，四塩化炭素投与後12時間では 3.5mg%に減少するが，24，48時間と共に漸増し，48時間後では 6.7mg%を示した．$^{32}P$ のFAD，FMNへのとり込みにおいても12，24時間はいずれも正常値より低い値を示した．

結論：　以上から，四塩化炭素による急性肝障害においては，12，24時間後における FAD，FMNへの $^{32}P$ のとり込みは少なく，ビタミン $B_2$ の代謝障害が認められるが，48時間後ではFAD，FMNへの $^{32}P$ のとり込みは正常より盛んで，かつ $\Delta 7P$ 値に上昇の見られることから，燐酸代謝は亢進を示すものと推察される．慢性肝障害白鼠では明らかにその turn over rate は正常より低下していると推察される．

**118．ビタミンA欠乏症判定上における皮膚電気抵抗測定の意義に関する臨床的研究**

東京医科歯科大学第一内科
柳　金太郎，浅川　英男，○菅　　芳

ビタミンA欠乏症の診断に際して，皮膚乾燥症状を主観的認定以上に，客観的数値を以て表現しうるかどうかを皮膚電気抵抗測定器を用いて検索した．

測定方法：　勝木式皮膚電気抵抗測定器を用いた．同器は，皮膚に1μA 以下の微小電流が流れるようになつていて，通電により電極におこる変化は無視でき，又切換装置によりIKΩより，数百MΩ 迄測定できるように作られている．電極には直径約5㎜の中空円壔型のクロームを用い，その間隔を1㎝とし，両極間を合成樹脂で固定した．両極の中空には本川氏処方の電気糊を使用した．測定部位は，肘関節より上下約5㎝の距離にある．上腕外側，同内側，前腕内側及び膝関節より下方約10㎝の距離にある下腿の内側，外側の5カ所とした．測定前，測定器の安定と患者の安静に留意した．又通電時間は7乃至10分間で，安定後の値をもとめ，各部位において3回の平均値をもとめた．同時に早朝空腹時に採血し，血中ビタミンA値を，藤田，青山法を改良した木村の活性化グリセロールジクロロヒドリン法で測定し，臨床的観察所見と参照してそれらの相関性を検討した．

毛孔性角化症及び明らかな皮膚乾燥症を有する患者，並びにビタミンA欠乏が想定される本学内科入院患者及び一部外来患者40名について検索した．対照として健康人32名について測定を行なつた．

健康人の血中ビタミンA値は平均 162.2 I.U./dl で，各部の皮膚電気抵抗の平均値は上腕内側 3.65MΩ，上腕外側3.16MΩ，前腕内側4.11MΩ，下腿内側5.82MΩ，下腿外側6.79MΩ であつた．

皮膚乾燥症を呈した患者21例では，血中ビタミンA値は，平均95.9 I.U./dl と低く，各部の皮膚電気抵抗の平均値は，上腕内側19.99 MΩ，上腕外側18.75 MΩ，前腕内側26.71 MΩ，下腿内側24.37 MΩ，下腿外側26.00 MΩ で著明に増大していた．皮膚乾燥が軽度であつたもの13例及び1例の毛孔性角化症では，血中ビタミンA値が正常値で平均 161.1 I.U./dl であつたが，皮膚電気抵抗値は高く，上腕内側 27.82 MΩ，同外側 21.24 MΩ，前腕内側 33.25 MΩ，下腿内側 31.71 MΩ，同外側 31.42 MΩ の平均値を示した．これらの内，ビタミンAを投与して経過を観察し得た7例の内6例は，ビタミンA 3万単位経口投与乃至5万単位筋注約1カ月で，皮膚電気抵抗値は正常値を示した．慢性気管支炎の1例では1カ月で変化がなかつた．血中ビタミンA値が正常値を示した入院患者15名では，皮膚電気抵抗は正常の平均値を示した．

Basedow 病5例では，血中ビタミンA値は概して低く平均88.1 I.U./dl であつたが，皮膚電気抵抗値は同時に低く，これは発汗など他の因子によるものと思われる．なお以上の測定時室温はすべて18℃より25℃迄のものであつた．

考案：　天津は多数の健康人の前腕内側における皮膚電気抵抗を同じく勝木式皮膚電気抵抗器で調べ，20℃より24.9℃迄の間では，137名の平均値は1.17MΩ であり，温度が低くなるに従つて皮膚抵抗も高くなるが，5℃より 9.9℃迄の間でも平均値は4.79MΩ であつたと報告している．われわれも前述の方法で測定し健康人では平均値4.11MΩ で，皮膚乾燥を示したビタミンA欠乏者では平均値26.71 MΩ の高い値を示す事を見出した．又正常人で一つの部位のみが，高くて10MΩ 内外を示した例が数例あつたが，5カ所の平均値をとれば正常人とビタミンA欠乏者とは値の重なりはなくなつた．もちろん正常人とビタミンA欠乏症との間には，皮膚電気抵抗値は，推計学的に有意の差が得られた．

又われわれは軽度の皮膚乾燥又は毛孔性角化症を示した14例で，血中のビタミンA値は正常値を示し，皮膚電気抵抗値は高かつたに拘わらず，ビタミンA投与により臨床症状が軽快すると共に皮膚電気抵抗値も正常となつた事を経験した．

以上の実験成績から皮膚電気抵抗の測定は，ビタミンA欠乏症による皮膚乾燥状態の指標として，利用しうる事を確認した．

**119．常在菌のアレルギー的意義に関する研究（第2**

報）

昭和医科大学第一内科
○川上 保雄，新谷 博一，西野入尚一
高橋 昭三，野口 英世，松園 裕
成沢 達郎，井上 康平，里見 智正
松原 寛，遠山啓一郎，中川 良平
坂本 孝雄，杉田幸二郎，中川 昌賢
鳥越 公造，木庭 等，斎藤 恵男

目的： 私どもは人体常在菌の菌体自身或はそれの毒素が種々の疾患の発生の上に，アレルギー的の意味で何らか関与しているか否かを検討しようとした．

方法： 1) 血中抗体の検査； 血中抗体の検索は，その終価の判定が比較的判然としているという点から，まず菌体外溶血毒に対する抗溶血素によることにした．すなわち溶連菌，溶血性ブドウ球菌，Clostridium Welchii 菌の3種類を選び，それぞれの菌体外毒素による溶血を完全に阻止し得る血清の最大稀釈度（5倍稀釈からはじめた2倍稀釈系列中の溶血を阻止する試験管本数）を以て，その血清の抗溶血素価とした．溶連菌は strept. hemol. Richards 株を用い Todd-Hewits 培地に培養，その濾液を凍結保存し用に臨んでシスティンで還元使用した．溶血性ブ菌は staph. aur. 寺島株を用い，半流動寒天加 brain heart infusion 培地を用い，20% の割に $CO_2$を加え5日間培養その濾液を使用した．Clostr. Welchii は PB6K, brain heart infusion 培地，システィン還元等溶連菌と同様に行なつた．血清抗体価測定の術式はほぼ Todd のＡＳＬＯ測定方法に準拠した．

2) 腸内嫌気性芽胞菌の検出； 糞便食塩水浮遊液をチオグリコール培地に接種嫌気培養後85°C30分処理，次いで血液加 heart infusion 寒天培地に塗抹嫌気培養し，溶血性グラム陽性芽胞菌を更に brain heart inf. 培地で純培養，生物学的醗酵糖分解試験で同定を行なつた．

3) 感作実験； Clost. welchii の培養遠心上清を3カ月に亘り，週2回イヌに静脈内注射し感作した．

成績： 1) antistreptolysin （ＡＳＬＯ）はリウマチ熱，次いで急性腎炎に高く，次いでリウマチ様関節炎及び同類似疾患，肝炎，膠原病等に高いことが認められた．又心弁膜症でも高い値を示す例がしばしばあり，何らかリウマチ性病変がなお活性の状態にあるか或は溶連菌再感染などにより心症状が悪化せられたのではないかということを類推せしめる点で興味がある．たゞしその他の疾患でも異常高値を示すものが時にあり，その意義はなお検討を要する．

2) antistaphylolysin （ＡＳＬ$\alpha$）は骨髄炎，腎盂腎炎などでは高値を示すが，その他ではリウマチ熱，心弁膜症，糖尿病等が比較的高く，時には肺結核などで高い例もあつた．

3) anticlostolysin （ＡＣＬ $\theta$）は前報で報告したので略す．

4) ＡＳＬＯとＡＣＬ$\theta$の間にはかなりの相関が認められたが，ＡＳＬＯとＡＳＬ$\alpha$との間，或はＡＳＬ$\alpha$とＡＣＬ$\theta$との間には明らかな相関は認められなかつた．

5) ＡＳＬＯは臨床症状の軽快に従い2～3カ月の間に漸次減少するが，ＣＲＰや血沈の変動の如く速かではない．

6) 血清蛋白分画とＡＳＬＯ値との関係を見ると，膠原病では$\gamma$のみならず$\beta$グロブリンも共にＡＳＬＯとの間にある程度の相関を示したが，腎炎や肝炎などでは必ずしも明瞭な相関を示さなかつた．

7) latex fixation test はリウマチ様関節炎，及び肝疾患のある者に陽性だつたが，陽性者では$\gamma$グロブリンとの間にある程度の相関が認められたが，$\beta$グロブリンとの間には相関ない．

8) 腸内嫌気性芽胞菌の検出率は，全体として30%余であつた．疾患別の差は未だ云々し得ない．同定不能のものがかなり多かつたが Cl. perf. 又は chawvei が比較的多い．

9) 前報において述べたように，ＡＣＬ$\theta$がネフローゼ症候群に高値を示し，Clost. Welchii 培養液の感作実験で家兎に腎炎或はネフローゼ様の変化が見られたが，今回のイヌの実験でも同様に腎においては糸球体毛細管蹄係の腫大，間質の膨化，細尿管上皮の変性扁平化或は膨化，肺ではマッソン小体様の変化が見られた．ただ肝においてはグリソン鞘の細胞浸潤は軽度で，肝小葉内に細胞浸潤，肝細胞変性及び線維増殖の病巣が散在するのが認められた．

結論： ＡＳＬＯ，ＡＳＬ$\alpha$，ＡＣＬ$\theta$の測定を行ない，疾患別の比較を行なつた．ＡＳＬ$\theta$とＡＣＬ$\theta$の値の間には相関が認められた．又これらの値と血清蛋白分画との間にも相関の認められるものがある．ＡＳＬ$\theta$はリウマチ性病変の活性の指標となり得る．Clost. Welchii 培養液による感作実験で，腎炎或はネフローゼ様変化，或は肝小葉の巣状変性像が見られた．

## 120. アレルギー性疾患に関する研究（続）

東京大学物療内科
○大島　良雄，石崎　　達，吉田　赳夫
村中　正治，宮本　昭正，山本恵一郎
狩野　恭一，可部順三郎，荒木　英斉
長屋　　宏，牧野　荘平，北村芳太郎
大塚　正己，粕川　礼司，横張　竜一
広瀬　俊一

石崎らは静岡県下並びに千葉県下の2地区における計602名の集団検診に際し，室内塵23.1%，ブタクサ花粉19.2%に皮内反応陽性を認めたが，喘息は1.2%，その半数は現在治癒の状態にあつた．一方，荒木は265例の気管支喘息につき前者69.1%，後者36.2%に陽性反応を認め，室内塵に対する反応陽性者はブタクサ（61%),赤松（33%），スギ（33%），酵母（36%）対する陽性率も室内塵に対し，反応陰性者（それぞれ21，18，2，22%）におけるより明らかに高い．

発作の好発時刻は夜間が多く，寒冷，天候変化特に雨の前，過労，過食，感冒により誘発されるが，季節的には8月下旬より10月初めにかけて急峻な峰を作る．室内塵およびブタクサ花粉に対する皮内反応と水性鼻漏とを揃つて有する患者24名，室内塵反応と鼻漏のみ陽性21名，3者陰性15名の3群に分かち，発作好発の月別頻度分布を作ると，3者陰性群は1年を通じて，目立つたピークを作らないのに前2者は9月を中心とするピークが顕著で，殊に3者陽性群では12月～5月の冬春期に発作が少ない．他方荒木は東京および千葉県下で2年間にわたり連日空中花粉密度をスライド法で測定し，毎年3～4月スギ属の，5月を中心としてマツ属の，4～10月にイネ科の，9月を中心としてブタクサの花粉カウントがピークを作ることを明らかにした．そこで8月下旬より9月を中心とする喘息発作の好発には，台風シーズンという気象変化の影響のみでなく，花粉や室内塵による感作が密接な関係を持つているに違いないと推定された．

この現象は鼻漏型喘息に特に顕著であつたので，耳鼻科から紹介されたいわゆるアレルギー性鼻炎患者につき，花粉や室内塵に対する皮内反応を検索した所，特に鼻みず・くしやみ型の患者計32名においては室内塵65.6%，ブタクサ53.1%陽性で，上述の265名の喘息における69.1%ないし36.2%に対し，ブタクサに対する陽性率が増していた．演者らは海外在住の経験のない日本人でブタクサ花粉に対し鼻漏や眼反応を呈する患者を経験しており，日本にも花粉症は確実に存在すること，並びに気管支喘息患者中には花粉が発作誘発に関係している症例があることを確証できたと考える．さて教室を訪れる気管支喘息患者の半数は15才以前に発病しているが，室内塵に対する皮内反応強陽性者は明らかに30台以前の若年患者が大部分を占めており，extrinsic の喘息は若年者に多いといわれている事実と一致する．又，喘息を鼻漏型と気管支型に分けて比較すると，室内塵やブタクサ花粉に対する皮内反応陽性率は前者が後者より高い（71%＞49%，50%＞42%）のみか，室内塵による眼反応も前者30%，患者11%陽性，血中好酸球増多の発現率も前者に高く，年令的にも鼻漏型は30才前が62.5%，46才以上12.5%であるのに対し，気管支型では30才前50%，46才以上34%で，いずれかといえば気管支型は中年以後に，鼻漏型は若年者に多い型であるといえよう．一方血沈値は20mm以上の促進者が気管支型では58%を占めて，鼻漏型の30%にまさり，気管支感染の存在を示唆するが，室内塵吸入による発作誘発率は前者48%，後者25%，計57例中17例陽性(30%)．皮内反応陽性群のみについては31例中15例（49%）に吸入試験陽性であり，眼反応陽性者は全例吸入試験陽性で，Prausnitz-Küstner 試験も16例中15例（94%）に陽性であつた．かくて気管支喘息患者の少なくも3人に1人は，室内塵がアレルゲンとして作用していると考えられる．

そこで室内塵エキスによる減感作療法を，室内塵皮内反応陽性患者に施行した結果，川上教授らの報告と同様，著効有効合せて75%の成績を得た．この際，治療の経過に従い，室内塵エキス吸入による1秒肺活量減少度が漸次軽減するのみか，吸入試験陽性患者に，室内塵エキスと減感作療法を受けた患者血清とを混じて吸入せしめると，アレルゲンのみまたは，治療前血清とアレルゲンとの混液を吸入せしめた場合に比し，1秒量減弱度が著明に抑制せられることを証明できた．減感作療法を受けた患者の血清中に，いわゆる "blocking antibody" ができていることは，更に，皮内反応陽性者について行なう直接法や，皮内反応陰性者について行なう Loveless の中和法によつても証明可能で，前者は15例の全例，後者も7例中6例に陽性成績が得られた．治療効果と血中 blocking antibody の titer との間には必ずしもよい相関が証明されなかつたが，それは喘息発作誘発の機序に抗原抗体反応以外の因子も関与しているためであろうと考えられ，かかる機作を解明すべく，更に研究続行中である．

**121．気管支喘息知見補遺（続報）アレルギー性喘息の発現における肺迷走神経の季節的変動の意義**

大日本臓器研究所
○滝野　増市，滝野　義忠，菅原　国一

卵白による能動性感作モルモットにおける惹起抗原の最小致死量は，季節的にも，また1日のうちにおいても時差によつて変動する．しかも後者は血清抗体量の変動と相関しない（滝野義）．

そこで今回はまずモルモットの肺迷走神経の興奮の変動と，抗卵白家兎血清による被伪性感作モルモットにおける一定量の惹起抗原に対するアナフィラキシー（以下アナ）の強さの月別並びに時差変動とを比較検討した．次に喘息発作と季節との関係を，肺迷走神経の興奮性と季節性食餌性抗原との角度から検討した．実験方法は肺迷走神経の興奮性は，既報の吸入試験によつた．

喘息患者は過去7年間の外来喘息患者1322例（女435例）から問診により喘息誘発物質を回答した526例（女166例）のうち，初めての発作を経験した季節を回答したもの407例（女131例）につき誘因・抗原及び発作の強さを調査した．患者の肺迷走神経の興奮性は便宜上発作の弱強と，交感神経刺激剤の使用量とその効果によつて大体を判定した．すなわちエフェドリン15～25mgの服用によつて発作が完全に消失する程度のものを弱肺迷走神経緊張症，これだけでは完全に消失しないで01.%のアドレナリン0.25～0.3cc 1回の注射にて完全に消失する程度のものを中等度緊張症，それ以上の量の反復注射を要するものを強緊張症とした．

成績：　①モルモットの肺迷走神経の興奮性を一定の呼吸困難を起こすに必要なアセチルコリンの噴霧量にて調べると，4～8月に該神経の興奮性は高く，11月～3月にその興奮性は低い．更に感作モルモットの一定量の惹起抗原による死亡率は大体該神経の興奮性の高い月に多く，その低い月に少ない傾向が著明であつた．この関係は1日中の時差によるアナの強さの変動においても認められた．これらの事実から上記モルモットアナの強さの変動は，肺迷走神経の興奮性の変動ともまた不可分の関係が推定される．②喘息発作は秋に多発し，次いで冬春で，夏が最も少ない．ただし重症発作は秋に圧倒的に多く，他の月では梅雨期に比較的多い．しかるに中等症については秋より春に多発する傾向が強い（Acta Neurovegetativa. Bd. XXII. H3. 1961参照）．軽症は例数が少ないため省略した．次に初めての発作と季節との関係については，秋に初めての発作を経験したものは177例（女62例）で圧倒的に多く，次いで冬では99例（女24例），春では68例（女20例），夏では63例（女25例）であつた．すなわち初めての発作もまた秋に頻発する．もちろん秋冬に初めて発作を経験した患者においては，発作は秋冬に多い．しかるに春夏に初めて発作を経験したものは，重症発作はそれぞれの季節に多いが，再び秋に多くなる．これらのうち秋冬以外の季節性抗原によつて起こることが確認された症例においてさえ，秋に再び発作が多発するものが多い．

上記発作の季節的変動と抗原との関係を食餌性抗原について調べると，季節性食餌性抗原は526例のうち44種見出され，その半数以上は秋の食餌であつた．すなわち抗原の種類は秋に最も多いのにかかわらず，この抗原による喘息発現はたゞ54例（女15例）で，非季節性抗原による喘息発現は104例（女35例）であつた．また初めての発作の抗原が確認されたもの24例（女7例）についても，2例を除くと他はすべて非季節性抗原によつて起こつた．もちろん食餌性抗原以外の季節的抗原についてはなお調査を要するが，喘息発作の季節的変動を季節性抗原のみに求めることは当を得ないように思われる．

更に蕁麻疹と喘息を合併する患者で両疾患の抗原を異にする29例（女7例）と，同一の抗原によつて両疾患を発現する17例（女5例）の発作を月別に比べると，前者は初めての発作を秋冬に経験した症例の月別差と，後者は春夏，殊に夏に初めての発作を経験した症例の月別差とほゞ一致する．これについてはなお今後の検討を要するが，蕁麻疹は一般には秋冬よりも春夏に多く，しかも喘息患者は春夏においても突然に肺迷走神経の興奮性が高まり得ることから，この季節においても蕁麻疹と喘息が交代することが考えられ，これによつて発作が春にも比較的多発するためではないかと考えられる．

その他，発作の季節的変動に影響する因子としては気道感染疾患があるが，このうちcoldが圧倒的に多く，次いで過労，百日咳，肺炎の順であつた．このうちcoldは喘息発作の前駆症と誤認される場合が相当数あると考えられる．興味あることは初めての発作の原因として抗原に気付いた24例（女7例）は，ほとんどすべて誘因としてcoldを訴えなかつたことである．ちなみに喘息の前駆症は526名中236例（女88例）に見出され，くしや

み，鼻汁などの気道症状の方が胃腸症状に比べて遥かに多発する．しかるに食餌性抗原が吸入性抗原に比べて必ずしも少なくないことを考えると，この所見もまた抗原の侵入経路だけからでは理解し難い．

以上の成績から喘息発作の季節的変動は抗原の季節的変動だけでなく，肺迷走神経の興奮性の季節的または時差的変動とも密接な関係が推定される．

### 122．気管支喘息に関する研究（続報）

群馬大学第一内科 七条小次郎
○小林 節雄，田中今朝昭，大沢雄二郎
笛木 隆三，近藤 忠徳，金子由之助
中村 篤，浦野 恭，佐藤 祐司

われわれは既にこんにやく舞粉の吸入により，いわゆる“こんにやく喘息”の起ること，また養蚕に用いる“まぶし”により一種の吸入性アレルギー性喘息の起ること等について多年報告して来た．また昨年のアレルギー学会には気管支喘息発作時の呼吸様式が，われわれの考案した方法により，二つに分けられることを報告した．

今回はこれらの成績を基とし，気管支喘息の病態生理と治療についての二，三の検索を行ない，次のような結果を得た．

1） 今までこんにやく喘息は，こんにやく生産地においてのみ発見し得たのであるが，最近横浜市所在の某火薬工場において，火薬製造の過程で，こんにやく舞粉を扱う職場があり，そこに勤務して1年9カ月目に典型的な“こんにやく喘息”を起こしてきた38才の男子の症例を経験した．この例はこんにやく舞粉による皮内反応，Prausnitz-Küstner 反応，Boyden 法による流血抗体ともに陽性で，こんにやく舞粉による吸入試験で著明な喘息発作を起こし得た．

2） 流血抗体の産生について火薬工場の舞粉を扱う職場に勤務している10名と，ほぼ同じ年数こんにやく生産地に住んでいる10名とを比較してみると，前者では6名，後者では全員に流血抗体を証明できた．またこんにやく生産地住民の無作為的抽出による88名の住民中80名に血中抗体を認めた．すなわち，こんにやく生産地の方がより強く感作されるようである．

3） こんにやく生産地で無作為的抽出を試みた95名の気管支喘息患者を，既往歴，皮内反応，Prausnitz-Küstner 反応，一部吸入試験等により“こんにやく喘息”と非こんにやく喘息とに分けてみると，前者35名，後者60名となる．これらを発病年令からみると，前者は比較的若年者に多く，特に45才以後には非こんにやく喘息が多くなつている．

一方35名のこんにやく喘息患者のみについて，舞粉に曝露されていた期間を推定し，抗原曝露期間と発病との関係をみてみると，両者間に明らかな相関を見出すことはできず，むしろ曝露期間よりも年令的要因の方が大きいようであるが，抗原曝露後3年以内に多発する傾向はあるようである．

4） こんにやく舞粉による皮内反応，Prausnitz-Küstner反応及びBoyden 法による流血抗体の三者を同一個体で行なつた38名について，これらを比較してみると，いずれも陽性なものは10名の“こんにやく喘息患者”のみであつて，皮内反応と Prausnitz-Küstner 反応は比較的よく平行するが，これらと Boyden 法による流血抗体とは一致しないものが38名中15名に認められた．また Boyden 法，BDB法による流血抗体は明らかな耐熱性であり，これに反し Prausnitz-Küstner 反応は易熱性であり，これら両者の反応を示す抗体は同一とは考えられない結果となつた．

5） 当教室で行なつたこんにやく，まぶし，室内塵による喘息患者それぞれ14例，5例，13例について，減感作療法を行なつた成績では，まぶしが全例に極めて明らかな効果を示したのに反し，こんにやくは対照として，非こんにやく喘息に対する自家血液とミノファーゲンCの混合筋注を行なつた28例の成績に比べ，ほとんど大差なくむしろ劣る成績であつた．室内塵によるものは，これらの中間にあつた．鶏の羽毛，そばがら，ふとん綿による各1例ずつの減感作療法の成績は，いずれも有効，ないし著効を示した．すなわち例数が少ないので断定はできないが，原因となる抗原の種類個体等により，減感作療法の効果が異なるのではないかと考えられる．またまぶしが抗原のない状態で治療したのに反し，こんにやく，室内塵は大部分，抗原曝露状態で治療していることも効果出現に影響を与えていることも考えられる．

6） 我々は，我々の考案した方法により喘息発作時の呼吸曲線をとつてみると，呼気延長を示すものが多いが，中には呼気，吸気共に短縮するものもみられることを先のアレルギー学会に報告した．今回この呼吸短縮型7例の実験喘息モルモットにおいて，肉眼的にも組織学的にも著明な肺気腫を認め，明らかな喘息発作の像を呈

していることを確かめた．また呼気延長型17例，呼吸短縮型7例の実験喘息モルモットについて，気道の閉塞状態を，気道内腔の1/3以上を粘液性分泌物でみたされているものの割合を，全視野の気管支，気管支枝，細気管支について調べてみたのであるが，この両型に明らかな差異は見出し得なかつた．また同時に気道粘膜下浮腫についても，この両型に差異を見出すことはできなかつた．

（正午休憩）

午後1時開会

**座長**　北海道大学教授　山田　豊治

### △ 123．気管支喘息素質の遺伝

熊本大学体質医学研究所

宮尾　定信，西　博文

目的：　気管支喘息が遺伝することは多くの研究者の見解であるが，それには喘息そのものが遺伝すると考えている人と，喘息もアレルギー性疾患の一つであるから，遺伝によつて獲得されるのは喘息にかかりやすいいわゆるアレルギー性素質であると考える学者とがある．しかし喘息素質の遺伝様式については，メンデル性の単遺伝子劣性遺伝と考えている者に Lenz，Adkinson があるが，Cooke，Hanhart 等は優性遺伝を主張し未だ定説がない．

私どもは双生児について気管支反応の個体差を調査し，更に92家系の喘息患者家族にアセチールコリン吸入誘発試験を負荷し，喘息素質の遺伝性を再検討した．

方法：　喘息素質の検出にはアセチールコリン吸入試験を用い，肺活量が 450cc以上減少した者や発作を起こした者を素質者とした．喘息素質の遺様伝式の決定には，92家系の喘息患者家族 404名にアセチールコリン吸入試験を負荷し，次の成績を得た．

成績：

I．　双生児における気管支反応の個体差

1卵性双生児23組，2卵性25組にアセチールコリン吸入試験を荷し，肺活量の減少度を卵性別に比較した．1卵性双生児の双方間の肺活量の差の平均は62.2± 6.8ccで，2卵性の 230±18.2ccの約1/4に過ぎない．気管支反応に対する遺伝力は0.87～0.93で，環境分散0.32より著しく大きいことは，気管支反応に対して遺伝力が環境力より遥かに強い影響を与えていることがわかる．

II．　気管支喘息素質の遺伝様式

92家系の喘息患者の家族 404名中の素質者の発見率は，①両親素質者5家系，子供数19人中の素質者31.6%，②片親素質者47家系，子供数 176人中の素質者19.9%，③両親健康な21家系，子供数63人中の素質者11.1%であつた．

この数値をみると，喘息素質者は病遺伝子保持者の家系に多発する傾向があり，遺伝性の傾向がうかがわれるが，両親素質者家系，片親素質者家系，両親非素質者家系の子供における素質者の発見率からすると，病遺伝子の発現率を 100%と仮定した Hardy-Weinberg の単遺伝子分析法で算出した優性，劣性遺伝の理論値とは一致しない．これは本遺伝子の発現が不規則であるためと思うが，いずれかというとこの数値は劣性遺伝に近い．

結論：　①気管支喘息素質の遺伝様式は，不規則な劣性遺伝に近い遺伝様式をとるものと思う．②双生児研究によれば，気管支反応の個体差は遺伝される傾向が強い．気管支反応に対する遺伝力は0.87～0.93で，環境力0.32より遥かに大きい．

### △ 124．強皮症に関する研究

（東京都）　岩崎　秀之

小豆沢病院　小林千枝子，中村　美治，高亀　昂二

城北病院　永瀬　昭二

強皮症の臨床病像および膠原病の中での位置づけを明確にするために，7例の本症例について，各種臨床検査，皮膚生検，死亡2例の剖検ならびに文献的考察を行なつた．

一般所見：　男女比は1：6である．男子の1例は限局性で四肢遠位の硬化にとゞまる．女子の6例はともに汎発性であるが，種々の検査成績において差異を示す点が多い．男子例は既婚，女子例は未婚2，既婚4，経産3である．年令は20才台2，30才台4，50才台1で，罹病期間は3年から13年である．私どもの観察前の診断名は，関節リウマチ2，関節リウマチ＋顔面黒皮症1，肺結核＋関節リウマチ1，自律神経機能異常または血管神経症2，特発性脱疽1である．

初発症状：　レーノー現象7，関節症状6，全身または部分的浮腫4が注意され，そのほか全身倦怠，肩こり，動悸，胸苦しさ，息切れ，胸痛，上腹痛，のぼせ，四肢および全身の強直感，発汗，皮膚炎，蕁麻疹の順に多い．

個々の症例の特徴：　特発性脱疽を伴なう2例中，1例(女子，観察10年，剖検例)は私どもの観察下で特発性脱疽悪化のため左第2足指を切断し，なお四肢遠位伸側部に多数の潰瘍を形成し，しばしば手足指の血管痛を訴え

た．1例（男子）は私どもの観察下に入る23年前に左右上腕および大腿動脈周囲交感神経切除術をうけ軽快したが，手足指に萎縮があり，右上腕動脈，右足背動脈の拍動はきわめて弱く，レントゲン血管像もこれに相応した所見である．肺結核と診断された1例をふくめて3例に著明な肺線維症を認め，いずれも動悸，息切れ，胸痛等を訴えたが，心電図には多少の右心房肥大のほかは著しい所見はない．化骨性筋炎を伴なう2例の血清 Ca および無機Pは正常値であるが，右上腕に広範な化骨が残存している男子例では尿中クレアチンの高値を示した．いわゆる強皮症指は3例にみられ，うち1例は骨，関節，歯に著明な変化があつた．2例に薬物過敏症をみ，1例はイルガピリンで長期発熱を来たし，1例は結節性紅斑を経過し，化粧品，ハップ剤による皮膚炎と，ピラピタールに対してきわめてはげしい皮膚粘膜症候群を呈し，治癒後著明な色素沈着と脱失を残した．

検査成績：　赤沈亢進5，正常色素性貧血3，白血球減少3，杆状核増加3，A/G 低下5，γ-グロブリン増加6，肝機能障害5，軽度の蛋白尿・円柱尿を示すもの2，ＰＳＰ全例正常，血清梅毒反応，ＬＥ細胞全例陰性，血清電解質，クレアチン，クレアチニン全例正常，血清総コレステロールの高値2，ソーンテスト施行6例中低下4，17-KS 測定5例中減少4，全例とも精神，神経系統の異常は認めない．

皮膚生検所見：　多少の表皮の角質増殖，真皮の線維化の程度から，表皮の非薄化，乳頭層の消失，真皮の高度の線維化，附属器の著明な萎縮を伴なうものまで種々の段階がある．

剖検所見：　死亡3例中2例を剖検した．関節リウマチで始まり，3年余の経過の末期にＳＬＥの所見を呈し，剖検で本症を確診した例は，腎，脾，関節滑膜等に血管炎の所見が著明だが，10年余の経過例では全身の線維化が顕著である．直接死因は，前者は粘膜下浮腫を伴なう高度の胃腸炎，後者は食道・胃・腸潰瘍による栄養障害で，ともに飢餓死である．両者とも胃液は無酸で分泌量が著しく減少し，末期に胃，食道痛，頻回の下痢，嘔吐，嚥下障害に悩まされた．2例とも各種肝機能検査成績に異常を呈したが，これに対応する肝の剖検所見をみなかつた．非剖検例（経過5年）は郷里福島県に帰つての死亡のため，死因を明らかにできなかつた．

治療：　全例にステロイド剤を用い，大体に自覚症状の軽減，とくに関節痛，浮腫の減退，皮膚の軟化，色素沈着や脱失の軽快等がみられた．しかし発病後8カ月の浮腫期の患者では全く効果がなく，剖検2例では，特に末期にス剤使用で胃腸障害が出現あるいは増悪した．なお1例にス剤出現前に頸動脈小体摘出，冷蔵植皮等を行なつが無効であつた．

結論：　①本症における血管炎と線維症の臨床病像上のオーダーの差異は重要である．②本症は文献上は尿毒症，心肺不全による死亡が多いとされているが，粘膜病変の終局としての飢餓死の重要性を指摘したい．③2例に化骨性筋炎をみたことは，Rubin，Boyd 等の論じている本症と Ca 代謝との関係上，留意すべきところと考える．④レーノー現象から閉塞性血管炎にわたる変化，寒冷時または労作時にレーノー現象に伴なつておこる胸痛，胸苦しさ，動悸等の心臓血管症状の機能的，器質的動態が，現在の知見では未解明で，今後の追究を要する．⑤本症における呼吸機能障害は，呼吸筋の萎縮，変性による呼吸運動低下も多分に関与すると考えられる．⑥臨床上および病理学上からも，本症はリウマチ，SLE，Bürger 病，薬物アレルギーと密接な関係があるが，これらの症状におおわれた本症を見落さない注意が必要である．⑦ステロイド剤の使用は，症例の病態，病期に応じた充分な考慮を必要とする．

### 125．van der Hoeve 症候群の一大家系

和歌山県立医科大学第二内科
楠井　賢造，○矢高　勲，岡本弥紀夫

人間の奇形遺伝として最もよく知られているものの一つにvan der Hoeve症候群がある．この症候群はEddowあるいは Adair-Dighton 症候群とも呼ばれる．その3主徴として青色鞏膜，難聴，骨の脆弱があげられているが，常に必ずしも3徴候をそなえて現われるのではなく，このうちの一つあるいは二つの症状にとゞまり，ことに青色鞏膜として発見されることが最も多い．この奇形は稀なものではなく，日本においても現在までに数十家系が発見されており，特に駒井等は非常に大きな山形家系について発表し，その遺伝形式等について詳細な検討を行なつている．私たちも和歌山において，van der Hoeve症候群の1例を発見し，その家系調査を行なつた結果，多数の本症候群を呈するものを証明し，これを遺伝学的に検討したのでこゝに報告する．

昭和35年7月，心窩部痛を主訴として当内科外来を訪れ，胃癌と診断された一婦人に青色鞏膜，難聴があり，骨折の既往症を証明することから，van der Hoeve 症

候群と診断し，その家族についてあらまし調べたところ，青色鞏膜，難聴，骨折で苦しんでいるものが少なくなかつたので，本学解剖学教室半田順俊教授に調査方法を学び，系統的家系調査を行なつた．調査は5代にわたり，死亡者については，近親者の証言により確実と思われるもの2名を異常者と認定した．生存者については直接本人に面接し，青色鞏膜，難聴の有無を調べると共に，骨折の既往症について問診した．また乳幼児では正常者でも鞏膜がかなり青色を呈しているものもあり，正常者か異常者かの区別が困難なので，他の症状のない者は一応正常者と見なした．調査人員は147名，うち男87名，女60名である．異常者の発生率は，男7名 8.0%，女7名11.6%で，男女あわせて14名 9.5%である．これら異常者はすべて或る婦人の異常者を中心とする家系に集中しており，この家系では van der Hoeve 症候群の遺伝は直接遺伝であり，親の代における異常者から子の代へ，更に孫の代へと直接遺伝している．文献では稀に正常者の両親から異常の子供が生れたという報告もあるが，私たちの調べた家系では直接遺伝のみを示している．またこの症候群は性別に関係なく遺伝してゆくといわれているが，この家族でも男7名，女7名と全く同数である．

異常者14名について，症状の発現状態を調べると，青色鞏膜・骨折合併例が最も多く，14名中8名 57.1%，うちわけ男7名中3名 42.8%，女7名中5名 71.4%である．同一人で4回骨折したもの2名，3回骨折したもの1名が含まれている．従来の報告によれば，青色鞏膜・骨折合併率は，Bell63%，Fuss56.2%，Seedorff 84%，駒井等29.4%などの記載がある．

次に青色鞏膜・難聴合併例は14名中6名 42.8%，うち男2名 28.5%，女4名 57.1%に認め，このうちには1名の高令者が含まれている．これに関し，Bell 60.5%，Fuss 23.7%，Seedorff 27.0%，駒井等は26.5%という数字をあげている．

さらに，青色鞏膜，難聴，骨折の3徴候をそなえたものは14名中6名 42.8%で，うち男2名 28.5%，女4名 57.1%である．これに関して，Bell 43.8%，Fuss 16.3%，Seedorff 26.0%，駒井等 7.4%の記載があり，私たちの調査家系における青色鞏膜・骨折・難聴の3主徴合併発現率は比較的高い方である．

最後に，本家系における異常者と正常者との結婚により出産した子供数を，同胞数毎に正常者と異常者に分類すると，同胞数3名が1家族，4名が2家族，5名，7名，10名がそれぞれ1家族となる．この合計6家族33名について，男女別，正常，異常者別に分類すると，男は正常者12名，異常者6名，女は正常者8名，異常者7名となり，合計では正常者20名に異常者13名となる．異常者対正常者の比は，20対13で，これはほゞ1対1とみなされる．また異常者を性別にみると，男6対女7となり，これまた1対1である．これについて，常染色体優性遺伝であるという仮説を立てて，観察数と期待値をもうけ $x^2$ 法によつて計算すると，常染色体性の単一優性遺伝子に基づく遺伝性の異常である事がわかる．この事は，今まで発表されている van der Hoeve 症候群の遺伝形式と全く一致している．

要約：　和歌山で発見した van der Hoeve 症候群の家系では，異常者が世代をとびこえて発現したものはなく，また正常な両親の子供は全部正常であり，その遺伝形式は単一常染色体性遺伝子によつている．青色鞏膜と難聴あるいは骨折との合併発現率は先人の統計とほとんど大差ないが，3徴候をそなえた異常者の発現率は比較的高い．

### △ 126. 温泉の治療効果に関する研究（II）関節リウマチ

岡山大学温泉研究所内科　　森永　寛

著者は先に第1報として高血圧症並びに動脈硬化症の温泉治療効果について報告した（日内会誌47,(5)：431,昭33）．

さて，慢性多発性関節リウマチ（以下関節リウマチと略す）に関する知見が最近著しく増加したにもかかわらず，その本態と適確な治療に関する研究は依然として摸索の範囲を出ていない．ステロイドホルモン剤の導入によつて，関節リウマチの治療は完成したかに見えたが，慢性型に対する効果は充分でなく，副作用・反跳・その他の理由で温泉療養を求めて来院するものが増加している．関節リウマチが温泉治療の好適応症であることは周知のところである．

今回は，(1)昭和31年4月から同35年3月に至る4カ年間に当科で入院治療を行なつた関節リウマチ70例の治療効果について述べ，次に(2)金治療の経験を追加する．

I.　使用した温泉は，岡大研究所泉（弱食塩放射能泉）である．入浴方法は，最初は42〜43℃の温泉に1日1〜2回，慣れるに従つて2〜3回とし，1週間以上を経過してから後—これは病人に過重な負担を与えないよ

うにするための配慮からであるが一鉱泥てん絡，局所の泥浴等を併用した．なお，症例によつては，ステロイドホルモン剤，ブタゾリジン，ハイピリン等の最少有効量を併せ用いたものもある．

（1） 対象70例のうち，30才以下は30%で男女比はほゞ1：2となつた．入院時における罹病年数は1～5年が最も多く54%であつたが，他方3%は20年以上の病歴のものであつた．Steinbrocker等の分類によつて分けると，stage Ⅱ以上が多く，class（機能障害度）では，Ⅱ～Ⅲのものが多かつた．入院日数は平均3カ月弱となつた．

（2） 治療効果： 退院時の機能回復程度と stage との関係をみると，Ⅰ度のものに良好で，Ⅱ，Ⅲと漸次低下するが，Ⅳ度でもほゞ半数に機能改善が認められた．入院時と退院時の機能障害度を比較すると，入院時高度のものほど改善率はよく，また罹病年数5年以内のものに良好であつた．入院日数3カ月以上のものに改善率大であり，秋季から冬季の入院が経過良好であつた．更に1～3年経過後の機能障害度と退院時・入院時のそれとを比べると，入院時に比し27%が改善せられているが，退院時に比べ改善率は11%に過ぎず，増悪したものの率も大で，治療効果の持続が困難であることがわかる．

湯当たりの問題は興味あるところであるが，著者の成績では，機能回復の程度と有意の関係は認められなかつた．坐骨神経痛・五十肩等ではその1/3に認められた湯当り症状が，関節リウマチでは71%に証明された．なお温泉治療有効と述べたものは，81%であつた．

Ⅱ． 近年，金製剤が関節リウマチの治療薬として改めて取りあげられて，著者も過去2年間に，25例を経験したのでその成績を述べる．使用した金製剤は Solganal B oleosum である．使用法の詳細は省略するが（リウマチ3（2)投稿中），毎注射施行前に検尿を行なうと共に，月1～2回血沈，白血球数，血小板数等を測定し，副作用の発現防止につとめ，治療中は皮膚を直接日光に曝露しないよう注意した．

治療効果： 著効20%，有効48%で治療中止後1年以上を経てなお金製剤中止時の効果を持続している症例もある．やや効果のあつたと思われる症例（24%）は退院時，ステロイドホルモン剤の投与中止ができなかつたものであり，無効例8%は副作用のため充分量の金製剤の投与が不能であつたものである．3～6カ月後，再燃の傾向ある折は直ちに第2回目の治療を開始したが，一部の症例では第1回金治療（金注射総量を1～1.5gとする）後，燐酸クロロキンの経口投与にきりかえたものもある．有効以上の症例（68%）では金製剤中止時，ステロイドホルモン剤の投与を廃止することができた．副作用は30%にみられたが，大部の症例では抗ヒスタミン剤の併用で防止し得た．金治療に伴なう赤沈・C蛋白の変動は，治療開始後一時促進ないし増悪の傾向が認められたが，10～16週に至つて改善せられた．

著者は，金治療に温泉を中心とした鉱泥療法その他の基礎的治療の他，ステロイドホルモン剤，ブタゾリジン等を適宜併用しているのであるが，金治療による効果を橋本の判定基準（リウマチ3（1)，1，1961）に従つて採点すると，86%の効果と判定せられた．

関節リウマチの治療法にこれといつて決め手の見当らない現在，温泉治療に併せ金製剤投与を行なうことは一応試みらるべき治療方法であると考える．

### 127．糖質代謝に関する研究 殊に肝機能および網内系機能について

東北大学山形内科
○山形 敞一，海藤 勇，三浦 清美
鈴木 仁一，三上 修一，平井 達郎
大屋 昭次，金子 昭雄，平井 二郎
高橋 銀一，亘理 健一，藤野 一雄
内山 樹，布川 領三，萱場 利雄
幕田 慶司，北川 康男，遠藤 英一
涌井 昭，大根田 昭

われわれは糖質代謝の中心臓器である肝の機能を，肝細胞機能と網内系に属する星細胞機能に分離して考察しているが，本総会においては各種強肝剤の両機能及び糖質代謝に及ぼす影響を検索し，さらに諸種肝疾患々者について $^{198}$Au 投与後の血中消失係数及び塩化アンモン負荷による高アンモニヤ血症の意義を検討し，かつ肝糖送出量測定を行ない，肝内糖質代謝の態度について検索したので報告する．

肝細胞機能は加藤変の法によるプロトロンビン指数により，星細胞の属する網内系機能は Adler-Reimann 法によるコンゴ赤係数により測定し，肝カタラーゼは山形法，肝糖原は黒川法，肝糖は藤田・岩竹法によつて測定した．次に $^{198}$Auは 80$\mu c$ を静注し，末梢血中からの消失係数を算出し，塩化アンモンは3gを経口的に負荷し，Conway の Calkins 変法により測定した．また肝カテ法による肝静脈血及び股動脈血の血糖値を測定し，両者の較差と $^{198}$Au により測定した肝血流量より肝糖送

出量を算出した．

健常家兎における諸種肝治療剤の影響をみると，プ指数に対しグロンサンアミドは上昇せしめ，還元グルタチオン及び核酸前駆物質は著明な影響を与えない．さらにコカルボキシラーゼとオロット酸，チオラクトン，パンガム酸をそれぞれ併用しても著変はない．一方コ係数に対してはグロンサンアミド，グルタチオン，アデニン，イノシン，諸種核酸前駆物質は低下をしめし，網内系機能を亢進する．コカルボキシラーゼとチオラクトン，パントテン酸カルシウム，パンガム酸のそれぞれの併用も同機能を亢進するが，オロット酸との併用は亢進させない．次に四塩化炭素による肝障害家兎にアデニン，イノシン及びＡＩＣＡを投与しても好影響はないが，クロロホルム傷害家兎では肝機能及び網内系機能を亢進せしめる．肝糖原については健常及びクロロホルム傷害家兎ともに，ＡＩＣＡは多少減少せしめ，アデニン，イノシンは著明に肝糖原を増加せしめる．肝糖に対しては著明な影響がない．肝カタラーゼに対してはアデニン，イノシンは健常及び肝障害家兎に影響を与えないが，ＡＩＣＡは肝障害家兎の肝カタラーゼを著しく増す．

諸種肝疾患々者について $^{198}$Au の血中消失係数を測定すると急性肝炎，慢性肝炎，肝硬変の順に低値をしめすが，肝硬変で腹腔鏡により腹水を認めた例は認めない例に比し低下が著しく，肝生検像からみると長与の甲型と乙型との間にはほとんど差が認められない．

健康人及び肝硬変例における塩化アンモン負荷後の末梢静脈血中アンモニヤは，負荷前は各症例とも大差がないが，対照例は負荷後60分までに軽度に上昇し，2時間後に前値に復するが，肝硬変では上昇が著しく2時間後にも回復しない傾向をみる．肝硬変20例で負荷後のアンモニヤ最高値と臨床所見及び肝機能との関係をみると，腹壁静脈怒張，食道静脈瘤，腹水，手掌紅斑，くも状血管腫のあるものはないものに比し一般に高値を示すが，脾腫の有無とは関係がない．肝機能検査との間ではチモール並びに硫酸亜鉛混濁反応，ＢＳＰ試験，アルブミン生成能等とは相関せず，ヂエチールバルビツール酸反応とは正の，$^{198}$Au 消失係数とは負の相関が認められる．

次に諸種肝疾患々者について検査した肝糖送出量は，肝疾患においては健康人に比して著しい減少を来たすものが多い．かつ肝静脈血と股動脈血の血糖較差と比較すると必ずしも平行がみられず，これは肝血流量の関与を示すものである．次に健常犬にグルカゴン0.03mg/kg宛を静注し，肝静脈，股動脈及び末梢静脈血について血糖値の変動を観察すると，静注後20～30分でいずれも急激に上昇し，1時間後にはむしろ低下するが，血糖値は肝静脈血で最も高く，末梢静脈で最も低い傾向がみられ，グルカゴンが肝内解糖過程に促進的に作用することを暗示させる．かつ肝静脈と動脈血との血糖較差は，肝静脈血糖値の変動と必ずしも平行を認めない．これらの意義については，肝障害犬についての実験とともに，さらに種々の面から検討すべきである．

以上のことから，各種強肝剤はいずれも肝網内系に属する星細胞機能を亢進せしめるとともに，糖質代謝に対しても促進的作用を有するものが認められる．かつ$^{198}$Au血中消失係数は，肝疾患の病態生理の検索に極めて有意義であるとともに，肝硬変における高アンモニヤ血は門脈側副路の存在及び肝血流量の減少のみならず，肝機能障害とも密接な関係を有するものである．また，肝糖送出量の測定は肝内糖質代謝機構解明に有意義であると考えるが，この点についてはさらに検討中である．

### 128．糖尿病の臨床的観察　第5報　糖尿病患者における脂質代謝異常

名古屋市立大学織田内科

○植松　茂弥，牧野　秀夫，宮風　好枝

山田　恭一，山本　俊幸，辻　　重春

李野　常治，川口　　寛

糖尿病に合併する循環系障害の成立には，糖質代謝障害と共に，これを介しての脂質代謝が長期にわたり障害される事によるものと考え，糖尿病患者における，血中脂質並びに脂蛋白分画の異常を検索すると共に，脂質の経口的並びに静脈内投与を行なつて，外来性脂質の処理機能につき検し，更に高脂血症の影響を知る目的で，ウサギに長期間脂質の静脈内投与を行なつて，実験的糖尿病に及ぼす影響につき観察した．

1949年1月より1960年12月までの当院入院糖尿病患者196例の予後調査を行なつた結果，これまでに25例の死亡者をみているが，死因につき詳細不明のもの5例を除けば，過半数を占める11例が，心，腎，血管系障害により死亡し，循環系合併症の重要性を示し，昏睡死は3例に過ぎない．

精尿病患者の血中総脂質，コレステロール，脂蛋白指数は，健康者に比し高値を示すものが多いが，なかんず

く高血圧及び眼底変化を合併する症例にあつては，これらを合併しない糖尿病患者に比し，更に高値を呈するものが多く，脂質代謝異常の更に高度である事を示す．

糖尿病患者にバター 1 g/kg の経口投与を行なつて，以後 6 時間まで毎時間上記諸量を測定すると，糖尿病患者においては，健康者に比し脂質処理機能の遅延が認められるが，特に循環系合併症を認める者においては，その傾向は更に大であつた．

ただし経口的脂質投与では，吸収の問題が介在し，糖尿病患者においては消化器系における脂質の消化吸収障害によるものと考えられる血中増加率の遅延も認められるので，吸収の影響を除外するため，Fatgen 75ml 及び生食水 750ml を点滴静注して，同様の検索を行なつた所，合併症を伴なう糖尿病患者においては，高脂血症の持続が長く，またコレステロール増加度も高く認められた，

予後調査時にあたり，来院可能の者62名につき再検した結果，入院時に比し，血圧上昇をみたものが多く，また尿中蛋白陽性者は，退院時 6 名のものが22例に著増していた．また今回検診時には，血中及び尿中並びに呼気中のアセトン及びケト酸を，2-4 dinitrophenyl-hydrazine を用いて捕捉し，その四塩化炭素移行層及びエーテル・アンモニア移行層につき，濾紙クロマトグラフィーを行なう事により，その消長につき検索した．

その結果，高血圧群及び尿蛋白陽性者群において，血中総脂質及びコレステロールの増加するものが多くみられたが，アセトンの増加との間には関係を認めなかつた．

心電図所見では，検査を行ない得た58例中23例，すなわち約40%に異常所見を認め，また Master の二階段試験を行ない得た26例中10例に陽性例を得たが，心電図有所見者に，血糖，総脂質及びコレステロールの高値を示した者が多く見られた．アセトンの増加との間には一定の関係は認められなかつた．

なお脂質の経口並びに静脈内負荷と，アセトンの消長については，目下検索中であるが，方法その他につき，今後更に検討したい．

上述の臨床的所見に対比し，長期にわたる脂血症の存続の影響を検する目的をもつて，ウサギを用い，また経口投与における吸収の影響をさけるため，Fatgen 1 日 5 ml ずつ，連続10週間投与して，その間，血糖，電解質，総脂質，コレステロール，血清蛋白分画及び脂蛋白分画につきその消長をみ，同時に心電図変化を追求し，10週後にアロキサンを投与して，糖尿病を惹起せしめてみた．

脂質長期間静脈内投与によつて，血中総脂質の上昇が著明にみられたが，コレステロールの上昇は更に著明に認められ，また血清電解質においては，Kには著変はなかつたが，無機燐の低下が著明であつた．

アロキサン糖尿病発症率は80%を示し，脂質長期負荷が，糖尿病発生を容易にするとの感をうけた．過剰の脂質の頻回投与が，インスリンの追加分泌を頻回に催起し，ラ氏島機能の異常を招来し，前糖尿病状態を呈するためと解され，前述血中無機燐の低下はこれを裏づけるものかと解される．

心電図においては，脂質負荷の進むにつれて，漸次T波の平低化を示すものが多いが，アロキサン糖尿の発症と共に更に高度の変化を示すに至つた．

この事より，単なる高脂血症の存在のみでなく，糖質代謝の異常の共存が，循環系障害の成立に対し意義を有するものと推定される．

以上，糖尿病においては，糖質代謝異常を起点として，これに伴なつて生ずる脂質代謝異常により，高脂血症を長期に亘り呈する事が，年令的因子と相まつて，循環系合併症を成立せしめるものと思われる．

**追加**　京都府立医科大学吉田内科　福井　巌

演者も糖尿病患者の血糖及び血清脂質（cholesterol, cholesterolester, phospholipid, esterified fatty acid, total lipid, triglycerides）を測定，血管合併症との関係を見た．血管合併症を有する糖尿病患者においては脂質の各 fraction は，合併症を有しないものより高い．特に triglycerides において著明の高値を示した．また実験糖尿犬について血糖及び血清脂質の変動を見たが，triglycerides において最も著明で 90mEq/L にも達した．また長期にわたり除膵犬及び alloxan 犬について血糖と脂質との関係を見たが，同じく triglycerides の変動が最も著明であつた．

以上により糖尿病において血清脂質中 triglycerides の変動が最も著明で，血管合併症と最も重要な関係があるのではないかと思われる．これは Dole 或いは Van Italie 等も指摘している所である．

次に実験糖尿犬に脂肪負荷を行ない，その処理状態を調べた．糖尿が insulin によつて control されていない時は脂肪の処理能力は低下しているが， insulin によつて糖尿が control されている時は脂肪の処理能力は上昇していて，正常に近い状態に近づく．これは糖尿病患者においても同様の結果を示しており，糖尿病における脂質代謝異常を是正するためには insulin 等によつて糖尿を control する事が大切であり，これが血管合併症の発生防止に有効だと考える．

なおまた食餌等と関係もあるが後日報告する．

### 129. 発見糖尿病患者および診断確実なる軽症糖尿病患者の治療成績 治療の限界と内服薬の意義

虎の門病院内科 ○葛谷 信貞，伊藤 徳治
石渡 和男，井出 健彦

目的： 糖尿病集団検診と関連して軽症糖尿病患者の治療ないし管理が重要な問題となるが，今回われわれは発見糖尿病の糖忍容力異常が治療により正常化し，かつその状態を維持し得るか否かを検討した．

対象・方法： 当科外来で治療中の軽症糖尿病患者のうち「糖尿病症状がないか，または極めて軽度で健康診断あるいは他の病気で医師の診察をうけたときに，わが国の糖尿病研究班の基準に従つて糖尿病と診断され，かつ空腹時血糖値がその後の経過においても常に 130mg/dl（Hagedorn-Jensen 法）以下を示すもの」（以下発見群という）49例と「明らかな糖尿病の既往歴及び症状を有し，診断確実な軽症糖尿病で空腹時血糖値が常に 140mg/dl以下を示すもの」（以下既知群という）43例合計92例をえらび，各群に食餌単独，メゾ蓚酸塩及びD 860治療をおこない，数カ月ないし2年にわたり経過を追つて糖忍容力の変化を追究した．糖忍容力試験としては坂口食試験， 50g ブドウ糖試験， 飽食試験を適宜まじえておこない，坂口食試験または50gブドウ糖試験で「正常」（頂値 180mg/dl以下， 2， 3時間値共に 120mg/dl以下）または飽食試験て「非糖尿病」（2， 3時間値共に 140mg/dl以下）と判定された場合に，糖忍容力正常化と判定した．なお一部の例には 100gブドウ糖試験（Somogyi法）を併用し， Wilkerson の判定を適用した．

結果： 1） 全対象92例中16例が正常化したが，既知群43例中正常化はわずか2例（食餌単独$^{0}/_{4}$例，メゾ蓚酸塩$^{0}/_{15}$例， D 860$^{2}/_{24}$例）であるに比し， 発見群では49例中14例（食餌単独$^{1}/_{10}$例，メゾ蓚酸塩$^{9}/_{30}$例， D 860$^{4}/_{9}$例）が正常化した．

2） 治療開始後はじめて糖忍容力が正常化するまでの期間： D 860では1カ月以内に正常化するものがみられたが，その他では1カ月以内の正常化はみられなかつた．また6カ月以内に11例， 9カ月以内に15例， 1年以内に全16例が正常化した．

3） 治療前の肥満度と糖忍容力正常化との関係： 標準体重±10%以内のもの41例中8例，肥満型41例中5例が正常化した．肥満型に正常化がとくに多いとはいえない．

4） 正常化時の体重変化（治療前体重に比し2kg以上の変動を有意とした）： 正常化16例中8例は体重不変であり，正常化の主因が体重減少によるものでないことは明らかである．

5） 一旦正常化した糖忍容力の再悪化の問題： 内服薬療法で正常化した15例中，内服薬継続中にもかかわらず糖忍容力が悪化したもの5例，そのうち同一量をつづけながら悪化したもの2例，減量と共に悪化したもの3例．内服中悪化しなかつた10例中，内服中止後2カ月以上経過を観察した7例は中止後全例悪化し，とくに中止後1～2カ月ですでに5例が悪化した．悪化時の体重変化では内服中悪化の5例及び中止後悪化の5例が不変であり，悪化は体重増加のためとは考えられない．

6） 治療前糖忍容力異常の程度と正常化との関係：
a)坂口食または50gブドウ糖試験で，すでに糖尿病と診断（2， 3時間値が共に 140mg/dl以上）されたものと，これらの試験では「異常」（糖尿病とも正常とも診断されないもの）を示し，飽食試験ではじめて糖尿病と診断されたものとの正常化率を比較すると，前者の正常化率$^{5}/_{44}$≒11%に比し，比較的軽症と考えられる後者のそれは$^{7}/_{29}$≒24%とかなり高率である． b) 飽食試験または坂口食試験または普通食試験の2， 3時間値が共に 181mg/dl以上のⅠ群とそれ以外のⅡ群とに，全対象を分類しなおして両群の正常化率を比較すると，Ⅰ群で正常化したのは既知群 D860使用の1例のみで，Ⅱ群の$^{12}/_{48}$例＝25%の正常化率と著しい差がある．われわれが既に報告したごとく(1961年度日本内分泌学会総会)，Ⅰ群は Wilkerson 法でも必ず糖尿病と診断されるものである． 内服薬療法で正常化するのは，主として比較的軽症と考えられるⅡ群に属する例であるといえる．また発見群ではⅡ群が多いのに対して既知群ではⅠ群が多く，これらの2群の正常化率の差の一因として，各群に含まれる対象の糖忍容力異常の程度の差が関係するかと考える．

断案： a)糖忍容力の正常化，特にその維持は発見糖尿病患者においても困難である．b)われわれの対象とした食餌単独療法群の例数が少なく観察期間が短いので，軽症糖尿病の治療に真に内服薬併用が必要か否かについては慎重に結論せねばならないが，内服薬併用例の正常化率が高く，しかも中止後悪化することは内服薬療法が有意義であることを示すものと考える．

### 130．糖尿病におけるアセトン体グルクロナイドの尿中排泄

広島大学第一内科　○浦城　二郎，田阪　正利
水入　康行，南部　杏平

われわれは糖尿病患者の尿中グルクロナイドを定量したところ，これが健康人のそれに比して多量であることを知つた．すなわち健康人の24時間尿中のグルクロナイド量は平均312mgであるが，糖尿病患者のそれは平均351mgである．次に尿中グルクロナイドをエステル・グルクロナイドとエーテル・グルクロナイドに分けて定量して見ると，健康人のエステル・グルクロナイドは平均113mg/日であるのに対して糖尿病患者のそれは161mg/日であり，エーテル・グルクロナイドは健康人も糖尿病患者も共に190mg/日前後でほとんど変りがない．

アロキサン糖尿病家兎でもこれと全く同様で，尿中エステル・グルクロナイドが正常家兎のそれに比して増量しているが，エーテル・グルクロナイドはほとんど変化していない．エステル・グルクロナイド量とエーテル・グルクロナイド量との比を図示するとこの関係が一層よくわかるのであつて，糖尿病においては一般にエステル・グルクロナイドが増量すると結論することができる．

しからば何故に糖尿病において尿中のエステル・グルクロナイドが増量するのであろうか　また増量するエステル・グルクロナイドの本態は一体何であろうか．これを究明するために，種々の実験を行なつた．まず糖尿中のエステル・グルクロナイド量はインスリンの注射によつて減少することを知つた．次に健康人，糖尿病患者，正常家兎，アロキサン糖尿病家兎にアセト酢酸又はβ-オキシ酪酸を経口投与すると尿中エステル・グルクロナイドが増量することを確認した．また糖尿病患者の尿中エステル・グルクロナイドと尿中アセトン体との量的関係をしらべたところ，両者がおおむね平行関係を示すことを認めた．

以上の実験成績から糖尿病の尿中に増量するエステル・グルクロナイドはアセト酢酸またはβ-オキシ酪酸とグルクロン酸とが抱合したものであろうとの想定を抱き，次の実験を行なつた．

健康人または糖尿病患者の尿100ccに塩基性酢酸鉛を加えて，すべてのグルクロナイドを鉛塩として沈澱せしめ，これを濾過し，沈澱物を数回水洗したる後，蒸留水25.0ccに懸濁し，硫化水素を通じて鉛を硫化鉛として除去し，濾過に空気を通じて過剰の硫化水素を追い出し，これを被検液とした．次に試験管に被検液2.0ccをとり，これに等量の2n-HClを加えて試験管を溶封し，100℃の水浴中で30分間加熱してグルクロナイドを加水分解し，その中に含まれるアセトン体を定量したところ，糖尿病の尿においては明らかにアセトン体が生成せられているが，健康人の尿ではこれが認められなかつた．また上記の被検液1.0ccを試験管にとり，これに1000Fishman単位/ccのβ-glucuronidase液1.0cc及び0.2M酢酸緩衝液（pH 4.5）1.0ccを加え，38℃の恒温器内に6時間置き，その後この反応液中のアセトン体及びエステル・グルクロナイドを定量したところ，糖尿病の尿においてはエステル・グルクロナイドが約半量に減少すると同時にアセトン体が著しく増加しているが，健康人の尿ではこの現象が認められなかつた．

以上の実験によつて糖尿病の尿中エステル・グルクロナイドの増加は，アセトン体とグルクロン酸との抱合物，たとえばacetoacetyl glucuronide等の生成によるものであると言える．すなわち糖尿病の体内で多量に生成せられるアセトン体は，一部はそのままの形で，一部はエステル・グルクロナイドの形で尿中に排泄せられるのである．

### 131．糖尿病の代謝に関する研究

東京女子医科大学内科　○中山　光重
山田喜久馬，黒川キミエ，福島　雅子
多々良和子，斎藤　文子，大森　安恵

糖尿病の糖代謝についても糖不利用説と糖過剰生成説とがあり，一定な見解に達していない．われわれの教室でも糖代謝，脂質代謝について新しい観点より，正常及び糖尿病動物について，放射能を有する糖質及び脂質を色々の条件下に使用し解明を試みた．

研究方法としてはウィスターキングA系の雄ラットの体重200～280gのものを用いた．このラットに$^{14}C$で標識したブドウ糖，果糖，ソルビット或いはまた$^{14}C$を含んだパルミチン酸を加えて，標識したオリーブ油等を

主として経口的に投与し，一方より $CO_2$ を除去した空気を送り込むグロッケ中に入れ，他方より呼気を吸引し，NaOH 液中に導入 $^{14}CO_2$ を吸収させ，その溶液の一部を遠心沈澱管にとり，一定量の塩化バリウムを加えて，$BaCO_3$ として遠心沈澱させ，沈澱物をアルコールで試料皿に洗いうつし，アルコールを蒸発させて，沈澱物中の $^{14}C$ をガイガー計数管で測定した．このような方法で10時間までは1時間ごとに，11～22時間までは一括して測定し，その呼気中の $^{14}C$ 排出率を求めた．

以上の方法で，健常ラットを24時間，72時間空腹とし，また非空腹のままで，ブドウ糖 $^{14}C$ を投与し5例の平均値をとると，ブドウ糖投与後1時間以後 $^{14}C$ の呼気排出量は増加し始め，6時間までの呼気中 $^{14}C$ 排出率は，24時間空腹ラットでは約56%，非空腹ラットでは77%であるが，72時間空腹にしたラットでは $^{14}C$ 排出率は39%で，後述の糖尿病ラットの曲線と相似する．すなわち飢餓糖尿というのがあるが，これと一致する．

次に体重毎kg当り 150mgのアロキサンを筋注した糖尿病ラットに，ブドウ糖-$^{14}C$ を投与した成績では，健常ラットに比し呼気中 $^{14}C$ 排出率は，非空腹時にした6時間後は26%，24時間空腹にした6時間後は43%と遅延し，22時間の合計でも健康ラットにやゝ劣ることが認められた．すなわち糖尿病状態ではブドウ糖の燃焼が低下，かつ遅延するのであるが，低下より遅延することが著しい．このことは糖尿病の診断にさいし，過血糖が空腹時値に戻ることが遅くれるということが重要なことを示唆する．

次に果糖を投与した場合をみるに，健常ラットでは6時間の呼気中 $^{14}C$ 排出率は57%で，ブドウ糖投与時と大差なく，また72時間空腹ラットでもブドウ糖の場合と同様に呼気中 $^{14}C$ 排出率が遅延した．アロキサンラットでは6時間の $^{14}C$ の排出率は低下し約20%しかみられず，10時間でも34%にすぎず，大部分は尿中に排泄されてしまう．このことより糖尿病状態では，果糖の方がブドウ糖より有利であるという裏づけは得られない．ブドウ糖 $^{14}C$ と果糖，また果糖 $^{14}C$ とブドウ糖とを同量ずつ別々に投与してみたが，両者に差は見られなかつた．

次に最近欧米で糖尿病甘味食として注目されているソルビットを使用してみた．ソルビット30gを水溶液にして人間に投与すると，下痢を来たした．そこでラットについては経口法と筋注法とを比較検討した．すなわち健康ラットにソルビット $^{14}C$ を経口投与した場合は，腸よりの吸収が不良のため呼気中 $^{14}C$ の排出率もはなはだ遅延し，10時間では12%にすぎない．それ以後になつてようやく排出率が増加する．筋注にすれば6時間で46%，10時間で62%が排出される．糖尿病ラットでも同様であるが，筋注した場合10時間までは18%にすぎず，大部分は尿中に排泄される．

次に脂質と糖質の関連を明らかにすべく，パルミチン酸-$^{14}C$ を加えたオリーブ油を投与すると，健常ラットでもアロキサンラットでも6時間までの呼気中 $^{14}C$ 排出率は26%で，10時間までの排出率は52～60%の間にあり，糖質の燃焼に比して遅延する．これは脂質の吸収が遅いためではないかと考え，オリーブ油投与6時間後にラットを屠殺し，胃腸内容を検した結果，5%の $^{14}C$ が回収され，糖質の 1.4%の回収に比しやゝ遅延のあることがわかつた．

次にオリーブ油とブドウ糖とを同時に投与してその燃焼状況を観察した．呼気中 $^{14}C$ 排出率よりの成績では，ブドウ糖は，オリーブ油負荷によつて燃焼が変化しないが，オリーブ油はブドウ糖負荷によつて，燃焼が健康ラットでは抑制され，糖尿病ラットでは抑制されない．このことはパルミチン酸 $^{14}C$ 加オリブー油を投与した3時間後にブドウ糖を筋注した成績でも，健常ラットは筋注によつてオリーブ油の燃焼が一時低下するが，アロキサンラットの場合は影響をうけないことからも証明された．

### 132．糖尿病者の腎障害　特に蛋白尿について

東京都済生会中央病院内科
○鍋島　康麿，堀内　光，大貫　寿衛
北村　信一，田中　剛二，平井　脩司
仁木　豊，喜多川　浩，井上　清
藤井　玻黎，河原　裕憲

糖尿病に合併する血管障害として腎をおかすものは，脳，心と共にその予後を支配するので重要である．

われわれは臨床的に腎障害の指標となる蛋白尿陽性の糖尿病者について，糖尿病の治療による蛋白尿の推移と臨床所見及び腎生検所見とに検討を加え，また同時に糖尿病病態とその変動との関係を観察し，糖尿病の腎障害における蛋白尿の意義について考察を加えた．

未治療の糖尿病520例の尿蛋白陽性の者は，153例(29.4%)で，糖尿病に罹患する年と共に増加を示し，また年令別では60才以上の高年者に多い．次に経過を観察

しえた尿蛋白陽性88例につき，食餌療法，インスリン及び内服治療剤にて糖尿病の治療を開始し，1カ月ないし6カ月後に尿蛋白が陰性化した者は37例（42.0%）で，約半数近くは尿蛋白陽性が改善されている．また尿蛋白陽性にとどまる者は51例（58.0%）である．尿蛋白が改善された者は罹患年数1年以内で約60%，5年以内で約40%で糖尿病発症より5年以内の者が多く，約半数に認められ，年令別では49才以下24例中58.3%，50才以上64例中35.9%で49才以下に尿蛋白改善例が多い．

次に尿蛋白陽性が陰性化した改善群と，陽性にとどまる不変群の臨床所見として糖尿病性網膜症，網膜細動脈硬化症，腎機能及び血圧を検討した．① Wagener 分類による糖尿病性網膜症を認める者は，尿蛋白改善群では36例中4例(11.1%)と少なく，このうち3例は Wagener 第1期の軽度の変化の者で，これに反し尿蛋白不変群では42例中20例（47.6%）と高率に認め，このうち12例は Wagener 第3期以上の進行したものである．② Scheieの分類でⅡ度以上を示した網膜細動脈硬化症を有する者は，尿蛋白改善群36例中9例（25.0%），不変群38例中24例（63.1%）で不変群に多い．③腎クリアランス法による糸球体濾過量（ＧＦＲ）と腎血漿流量(ＲＰＦ)については，ＧＦＲ 80ml/min 以下の者は，尿蛋白改善群では27例中6例（22.2%），尿蛋白不変群では44例中34例（77.2%）で不変群にＧＦＲの低下例が多く，またＲＰＦ 350ml/min 以下の者についても同様の結果をえた．④最高血圧 150mmH$_2$O，最低血圧90mmH$_2$O 以上を示した者は，改善群では35例中25.7%，不変群では51例中50.9%で，後者に多く認められた．

次に尿蛋白改善群8例と不変群16例の腎生検所見につき検討すると，両群共に年令は20才台より60才台にわたり平均年令はおのおの49才と53才でほとんど差を認めない．尿蛋白改善群8例の糸球体病変は，結節形成を示す者なく，mesangium の増殖性変化は2例のみで他の例にはほとんど認めず，腎小血管の硬化は1例にすぎない．この8例は糖尿病治療開始1〜2カ月で尿蛋白の改善を示し，糖尿病性網膜症を伴なわず血圧の高い者もなく，罹患年数5年以内の者は6例である．また尿蛋白不変群16例の糸球体病変は結節形成を示す者14例(87.5%)と高率で，mesangium の増殖性変化は全例にみられ，このうち13例は中等度より高度の増殖性変化を有していた．また腎小血管の硬化性変化は11例（68.7%）に認めた．この16例の罹患年数は6年以上が9例で，半数以上をしめ，1年以内は2例にすぎない．糖尿病性網膜症のある者は13例中10例（76.9%）で高率に認め，血圧の高い者も同様の頻度であつた．

次に腎生検所見より糸球体病変のある群とない群に分け，両群について糖尿病病態を調べ，代謝面よりみて両群の区別が可能か否かを検討した．空腹時血糖値，尿糖1日量については両群共に糖尿病治療前の値はほとんど分布に差がなく，糖尿病治療により二，三の例を除き血糖値 150mg/dl以下，尿糖1日量20g以下に下降し以後これを持続している．脂質代謝として血清総コレステロールは糸球体病変のない群では治療前には 250mg/dl以下の正常値を示すが，糸球体病変のある群では 250mg/dl以上の異常値を示すものが多く，糖尿病治療により血糖，尿糖が改善されても異常値にどとまる者が多い．血清リポ蛋白 $\beta/\alpha$ については一定の関係がえられなかつた．また糸球体病変のある群は総蛋白濃度及び A/G 低下のものが多く，血清残余窒素の高値を示すものが多い．

以上われわれは糖尿病者の尿蛋白陽性例について糖尿病の治療経過をおつて，尿蛋白の推移を検討した結果，尿蛋白の改善を示すものは腎生検所見上，腎血管病変はほとんど認められず，陽性にとどまる者では糸球体に結節形成，mesangium の増殖性変化及び腎血管の硬化性変化等の腎血管病変が高率に認められた事は，同じ尿蛋白陽性を示す者でもその後の蛋白尿の推移如何でその意義が大いに異なり，日常糖尿病者の尿蛋白陽性をもつて直ちに腎障害ありとみなす事は妥当でないと考える．また臨床所見からは糖尿病発症よりの期間の長短，糖尿病性網膜症の有無を考慮し糖尿病の代謝面からは脂質代謝異常のあるなしとその推移に注意を払うことが，腎病変殊に糸球体病変の有無を推測するに重要な指標となると考える．

### 133．昏睡の代謝に関する研究（第6報）

順天堂大学第一内科
○村上　精次，塩川　優一，浪久　利彦
池本　秀雄，山口　毅一，井手　美彦
門田　正巳，本郷　　直，桜田　俊郎

われわれは，肝性昏睡に関して血中アンモニア，解糖系諸物質，二，三のアミノ酸の代謝の面より検討した結果をすでに本学会において発表したが，今回は血清中の各種アミノ酸，二，三の酵素活性及びブロムサルファレン色素の代謝面より肝性昏睡並びに昏睡に至るまでの経過について追究したので報告する．

血清アミノ酸の分離測定は前回に報告したごとく，高圧濾紙電気泳動法により行なつた．この方法により分離せられた7種類のアミノ酸のうち最も注目すべきものはグルタミン酸分画とリジンであり，グルタミン酸分画においては正常・肝炎・肝硬変及び肝性前昏睡状態の順に増加を示すのに反し，肝性昏睡においては多少の減少を示した．これに対しリジン分画はグルタミン酸分画の態度と全く逆な傾向を示した．

以上の事実から更に組織におけるアミノ酸の出納を知るために動・静脈血中の各アミノ酸の較差を観察すると，グルタミン酸分画では正常例においては静脈値は動脈値より高い．すなわち組織中より静脈内への流出が認められる．これは肝炎及び高アンモニア血症を伴なわない肝硬変において漸次軽度になりつつあるが，同様の傾向を示した．しかるに高アンモニア血症を伴なう肝硬変及び前昏睡状態の肝硬変においてはこの関係が逆となる．すなわちグルタミン分画の組織内蓄積が認められる．ついで完全な昏睡状態になると，再び組織からの流出が認められた．これらの関係をリジンについても検討したが，グルタミン酸分画の態度と全く逆な関係が認められた．これらの成績より肝性昏睡の成因につき，直ちに推論することはむずかしいが，完全な昏睡状態における代謝は，前昏睡状態のそれと明らかに異なるものと考えられる．

次に肝細胞障害の軽重を示すものとして，いくつかの血清酵素活性の測定が行なわれているが，われわれはイソクエン酸脱水素酵素活性を比色法により測定した．正常36例の平均は 216±31単位で，男子は女子よりやや高い値を示し，急性肝炎18例では平均 500単位で，200ないし1000単位の間に広く分散していた．後者の平均値は諸家の報告に比しやや低値を示しているが，これは酵素活性上昇を示す初期の肝炎を観察する機会が少なかつたためと考えられる．肝硬変8例の平均は 410単位であるが，これらの例について2ないし3週間おきに酵素活性値を測定すると，200ないし 600単位の増減が認められ，一定の傾向を示さなかつた．この成績は肝硬変における酵素活性値の判定には慎重を要することを示すものと考えられ，また肝性昏睡の1例においても 500単位を示したことは昏睡の発生に何らかの肝細胞障害が誘因となるものと予想された．なお，血清イソクエン酸酵素活性値とGOT・GPT・総蛋白・A/G等には有意の関係を認めなかつた．

肝機能障害を表わす一つの指標としてブロムサルファレン試験が広く施行されているが，BSPは肝細胞において一部代謝せられ，アミノ酸と結合し，結合型BSPとして体循環に加わることが知られている．われわれは正常例及び種々の肝障害例について結合型及び遊離型BSP濃度を測定して肝における代謝障害の一端をうかがつた．結合型及び遊離型BSPは体重10kg当り1mgのBSPを注入後15分，30分，45分の血液よりアセトンにより抽出し，ブタノール・水の展開剤により濾紙クロマトグラフィーにより分離測定した．正常例においては遊離型BSPは30分後ほとんど排泄せられ，結合型BSPも漸次減少するが，閉塞性黄疸及び肝炎においては45分後まで，遊離型BSPの減量が継続し，結合型BSPは30分ないし45分において急激な増加を示した．

肝硬変においては45分後に至るもなお，遊離型BSPは血中に停滞し減少しつつあるが，結合型BSPは増加することなく平坦な曲線を示している．これらの成績より肝におけるBSPの代謝率を検討するため，結合型BSPの全BSP（結合型＋遊離型）に対する比を求めると，正常例においては30分後にその代謝率が最も高く，閉塞性黄疸及び肝炎においては45分に至るもなお代謝の亢進が認められ，これに反して肝硬変では15分より45分に至る間，非常に低い代謝率しか示さなかつた．すなわちこれらの成績より肝炎・閉塞性黄疸におけるBSP色素の停滞と，肝硬変におけるそれとは自ら異なる意義を有するものと考えられた．

以上アミノ酸代謝，血清酵素活性値及びBSP代謝等より昏睡の成因につき推論すると，既に前回までに報告したごとく，その中心をなすものは三炭酸回路の運行不全に帰することができるが，昏睡状態の代謝不全はアミノ酸代謝にみられたごとく，肝硬変代謝不全と不連続的な障害の存在するものと想像せられた．

### 134．呼吸性アシドーシスに関する研究 Tri-hydroxymethylaminomethane (THAM) の影響

慶応大学石田内科 石田 二郎
○笹本 浩，片桐 鎮夫，細野 清士
伊賀 六一，楊 俊哲，藤咲 喜一
松田 是，大橋 敏之，中野 実
片山 一彦，沖野 遥，横山 哲朗
伊井義一郎，角野 照和，岡崎 敬得
高橋 隆一，相川 英雄，鈴木 清
坂口 大吾，関原 敏郎，竹内 惣二

森 雅弘，佐藤 昭雄，中川 晨
桑原 弘信，岩崎 栄，中村 芳郎
高木 康，田村 文彦，伊達 俊夫
雨宮 公一，島田 英世，福田 昌且

緒言： 肺機能不全に関する病態生理学的研究の発展により，呼吸性アシドーシスの臨床的意義が次第に明らかにされるとともに，その対策についても多くの努力が払われてきた．

tri-hydroxymethylaminomethane(THAM) は元来，酸の定量用の標準液として報告されたものであるが，Nahas によつてイヌにおける実験的呼吸性アシドーシスに有効であることが報告されて以来，その肺不全に対する応用が試みられている．

われわれはすでにイヌに5％ $CO_2$ を吸入させて作つた実験的呼吸性アシドーシスにおよぼすTHAMの影響について検索し，報告した．今回は正常人5例を対照とし，肺疾患患者にTHAMを投与した際の成績について述べる．

対象と方法： 対象は正常人5例，慢性肺気腫6例，肺結核3例，肺線維症，気腫性嚢胞症各1例である．

THAMは5％水溶液とし，その 200cc を約10分間にわたつて点滴静注し，その前後においてそれぞれ呼気，動脈血および尿を採取した．なおこのうち5例（正常人4例，肺線維症1例）には，THAM静注を同時に，5％ $CO_2$ 吸入を行ない，同様の諸検査を行なつた．

呼気の分析は Scholander 微量ガス分析装置により，血液ガス含量は Van Slyke-Neill 検圧計，Na, K は Beckman 焰光分光光度計，Cl は Shales & Shales 法により，またpHは Cambridge pH計を用いて測定した．さらに腎糸球体濾過値は内因性 creatinin clearance 法によつた．

成績： 分時換気量，一回換気量，有効肺胞換気量，酸素消費量，炭酸ガス排泄量などは，$CO_2$ 併用群ではすべて増加したが，THAMのみ投与した群ではいずれも減少の傾向を示した．ただこのうち数例ではこれらの諸量の減少しないものがあつた．血液相ではTHAM群は $Pco_2$, $Po_2$ はともに低下し，buffer base, pH は上昇した．すなわちTHAMを投与すると anoxaemia は増強し，酸塩基平衡諸量は，代謝性アルカローシスの特徴がみられた．血漿電解質では両群とも $HCO_3^-$ とKが増加し，Cl は減少した．Na は THAM群において軽度減少の傾向がみられた．

以上を要約すると，両群ともTHAM投与により $HCO_3^-$ の増加と Cl 減少による代謝性アルカローシスが著明であつた．

尿をみると，pHは著明に上昇し，尿量は増加した．尿中への電解質排泄量は $HCO_3^-$, Na, K は増加したが，Cl のみは一定の傾向がみられなかつた．腎糸球体濾過値は著変なく，再吸収率はKと $HCO_3^-$ が増加し，Na, Cl は減少の傾向を示した．

考案： THAM投与の際にみられる換気諸量の減少の機序を検討するために，血液相における $Pco_2$, pHの変動と分時換気量の変動の関係をみると，安静時 $Pco_2$ の高いものほど，単位 $Pco_2$ の減少に対する分時換気量の減少の比率が小さく，また分時換気量の減少の程度が少ないものは，安静時の動脈血pHも低下していた．したがつて，これらの症例ではTHAM投与による動脈血 $Pco_2$ および水素イオン濃度の低下に対する呼吸中枢の感受性が鈍麻していることが考えられるので，各 $Pa_{CO_2}$ レベルにおける呼吸中枢の，動脈血水素イオン濃度ならびに $Pa_{CO_2}$ に対する感受性を検討してみると，両者の間には明らかな逆相関々係が認められた．なお動脈血 $Po_2$ の低下の程度は有効肺胞換気量の減少と関連しており，肺胞換気の低下がその原因と考えられた．

動脈血pHの上昇，$HCO_3^-$ の増加，$Pco_2$ の低下は（$\dot{V}co_2$ の減少にかかわらず），THAMが $CO_2+H_2O$ によつて産生された水素イオンと結合することによつて，動脈血中の水素イオン濃度が低下し，$H_2CO_3$ の解離が促進されるためと理解される．

THAM投与による利尿は，GFRに著変がないので，恐らく細尿管よりの水分の再吸収の減少によるものであろう．

血漿 Cl の低下の原因は，Nahas らはその尿中排泄量の増加とTHAM静注によるプラスマの稀釈によるとしているが，われわれの成績ではその尿中排泄量の増加を確認し得なかつた．またKは尿中排泄量が増加しているにもかかわらず，血漿中の濃度が増加しており，おそらく細胞内より遊出したものと思われるが，これと，血液のpH, $Pco_2$, $Po_2$ の変動との間には明らかな関連がみられなかつた．

以上の成績から，われわれは，呼吸性アシドーシスに対してTHAMを応用することは，臨床的に充分期待しうると考え，肺結核による慢性肺性心で典型的な $CO_2$ 中毒症候群を呈した1例にTHAMを投与して，その意識

障害を軽減することに成功した症例を経験したので報告する．

症例は43才の重症肺性心（肺結核による）で，高度の呼吸性アシドーシス（pH＝7.24，$Pa_{CO_2}$ ＝80.4mmHg）を呈し，$O_2$ 連続吸入により $CO_2$ narcosis の状態となつた．これにＴＨＡＭ 10ｇの点滴静注を行なつた所，pH＝7.33と上り，$P_{CO_2}$ も低下したが，$P_{O_2}$ も90より60mmHgに下つた．pHの改善とともに意識障害も軽快した．以後ＴＨＡＭ 10ｇを経口投与した所，pHは正常レベルに止まつたが，$P_{O_2}$の低下著しく，一旦増加した$HCO_3^-$も減少，Clは増加して，遂に不幸の転帰をとつた．しかし本例は，呼吸性アシドーシスに対するＴＨＡＭの臨床効果を検討する上に，極めて興味深い点であると信ずる．

### 135．果糖代謝の実験的並びに臨床的研究（続報）

徳島大学第二内科 ○油谷 友三
尾上 久吾，猪井 重幸，福田 豊
河野 圭二，松永 実，小橋 邦維

われわれは果糖とブドウ糖との中間代謝過程の相違と，果糖代謝の特異性に基づく臨床的応用への可能性について研究してきた．昨年は中間代謝の研究には家兎を用い，各種糖類及び果糖の燐酸化合物を静注して尿中の代謝物質の測定を行なつたが，今回は白鼠肝切片及び横隔膜を用いた．更に今回は果糖と同じく Keto 糖である sorbose の焦酸生成，果糖の糖尿病白鼠肝における特異性並びに果糖の解毒作用について検討した．

方法：1）果糖中間代謝の研究には Wistar 系白鼠肝切片及び横隔膜を用い，果糖，ブドウ糖，果糖-1-6 二燐酸（F1-6-Pと略），果糖6燐酸（F6-Pと略）等を肝切片，横隔膜と共に Warburg の装置にて37°C 90分間 incubate した後，肝切片及び横隔膜中の焦酸，glycogen の生成を測定した．

2）sorbose の焦酸生成の検討に sorbose，果糖，ブドウ糖を静注して尿中の焦酸量を測定した．

3）果糖の糖尿病肝における特異性の検討には Wistar系 alloxan 糖尿白鼠を用い，果糖，ブドウ糖，sorbitol を腹腔内に注入し逐時に撲殺し，肝中の glycogen 合成能，肝中還元糖，果糖，焦酸，乳酸，総 cholesterol の生成を観察した．

4）果糖の解毒作用の研究には，acetyl 化能，alcohol 解毒能，glucuron 酸生成等の3点より観察した．(i) acetyl 化能は昨年の $CCl_4$中毒白鼠肝に引きつづき，alloxan 糖尿病白鼠に果糖，ブドウ糖，sorbitol をＰＡＢＡと同時に腹腔内に注射し，逐時的に白鼠肝における acetylation を観察した．また臨床的には肝障害患者に20%10ccの sulfazin 静注後ブドウ糖，果糖を40ｇ経口負荷し，3時間尿中の結合 sulfamin 量を比較した．(ii) alcohol 解毒能では，（イ）正常家兎及び急性 $CCl_4$ 中毒家兎に10% alcohol 10cc/kg と同時に各種糖類の20%溶液5 cc/kgを静注し，逐時的に血中 alcohol 量を測定した．（ロ）更に同様 alcohol の静注後直ちに20%糖20cc/kg を約30分間に点滴静注した後に逐時的に血中 alcohol 量と血中焦酸量を測定した．(iii) glucuron 酸生成は正常及び急性 $CCl_4$ 中毒家兎に20%果糖，ブドウ糖20cc静注後1日尿中 glucuron 酸排泄量を測定した．

結果及び断案：(1) 肝切片と果糖，ブドウ糖，F-1-6-P，F-6-P 等を incubate した後の焦酸の生成は，果糖とブドウ糖を比較すると果糖がはるかに大で，F-1-6-P とF-6-Pとを比較すると前者が大であつた．glycogen の生成では，果糖はブドウ糖に比し極めて大で，F-1-6-PはF-6-Pに比し大であつた．横隔膜と果糖，ブドウ糖，F-1-6-P，F-6-P 等を incubate した後の焦酸の生成は，果糖とブドウ糖を比較すると肝切片における場合とは反対でブドウ糖が大で，F-1-6-PとF-6-Pとでは後者が大であつた．glycogen の生成も横隔膜では肝切片とは反対で，ブドウ糖は果糖に比し大で，F-1-6-PとF-6-Pとを比較すると後者が大であつた．以上より，果糖とブドウ糖とはその中間代謝が肝における場合と横隔膜とでは根本的に異なる点のあることが想像されるが，肝においてはブドウ糖は Embdem-Myerhof 系において F-6-P と F-1-6-P との間に rate-limiting step があるとする Olson の説を肯定することができる．

(2) 果糖，ブドウ糖，sorbose 負荷後の家兎1日尿中焦酸及び無機燐の増加は，sorbose は果糖同様ブドウ糖負荷に比し著しく大であつた．

(3) alloxan 糖尿病白鼠肝における glycogen 合成はブ糖負荷に比し，果糖，sorbit 負荷時が大であつた．同肝における乳酸の変動は焦酸の変動より大で，果糖，sorbit 負荷時にはブドウ糖負荷に比し高値を示した．

(4) 各種糖類の解毒作用については，(i) alloxan 糖尿病白鼠肝における acetyl 化能は果糖負荷がブドウ糖，sorbit 負荷に比し大であつた．臨床的に肝障害患者の sulfazin 負荷後の結合スルファミン量は，果糖投与時にブドウ糖投与より大であつた．(ii) 急性 $CCl_4$ 中毒家兎の alcohol 負荷による血中 alcohol 消失速度

は，正常に比し低下した．alcohol と sorbit，果糖，ブドウ糖の20% 溶液 5 cc/kg を同時に静注負荷した場合では，正常及び $CCl_4$ 中毒ともに促進せしめられたが，各種糖類間には著明な差異を認めなかつた．そこで同様 alcohol の静注後直ちに20%糖20cc/kg を約30分間に点滴静注したところ，alcohol 消失速度は正常家兎，$CCl_4$ 中毒家兎共に果糖負荷が最も大でブドウ糖，sorbit の順となつた．血中焦酸量はアルコールの減少に従つて上昇を示した．（iii）急性 $CCl_4$ 中毒家兎の1日尿中及び血中総 glucuron酸量は正常よりやゝ高値を示し，果糖負荷後の尿中総 glucuron 酸量はブドウ糖負荷に比し正常，急性 $CCl_4$ 中毒家兎ともに低値であつた．

**136．放射性鉄を用いた鉄代謝の研究　各種条件下の鉄代謝と貯蔵鉄の動態**

京都府立医科大学増田内科　○増田　正典
葛谷　覚元，横田　穣，藤木　典生
滝野　辰郎，細田　四郎，高田　洋
大川原康夫，辻　俊三，島田　恒弘
西村　二郎，藤田　圭吾，入野　純一
小笠原惟道，沖　啓一，馬場　道夫
吉岡　貞臣，谷口　正美，川井　啓市
細川　許明，大川レイ子，中井　公俔
田所　久賢，野々村芳文，林　喜代治
竹腰　隆男，若林　敏之，富川　純明
田淵　頌二，中島　吉弥，金加　茂行

生体内鉄代謝と各臓器の貯蔵鉄が鉄代謝系に占める意義と役割を明らかにする目的で，放射性鉄$Fe^{59}$を用いて消化器粘膜の非ヘミン鉄を含めて各種条件下の鉄代謝について研究した．

Ⅰ．正常家兎の鉄代謝とこれに及ぼす瀉血の影響

体重 2 kg前後の白色雄性家兎を用い，20μc/15～20γFe/kg の $Fe^{59}$ を耳静脈より投与し，その後3，6，12，24時間に家兎を瀉血致死せしめた．米山・紺野氏法，Brückmann-Zondek 氏変法で分画抽出した肝，脾，骨髄，消化器粘膜，腎の非ヘミン鉄，血清鉄，血球鉄並びに骨髄全鉄の鉄量を測定し，放射能を計測した．正常家兎の組織非ヘミン鉄単位濃度は脾，骨髄，肝，腎の順で消化器粘膜には最も少ないが，臓器全量では肝，骨髄に次いで小腸，大腸等に多量の非ヘミン鉄が存在し，組織非ヘミン鉄代謝に占める消化器粘膜の役割の重要性が示唆される．分画別にみると各臓器ともヘモジデリン分画の鉄量が最も多く，肝，脾ではフェリチンがこれに次ぎ，骨髄，消化器粘膜，腎では $S_{II}$ 分画も相当量存在する．静注された $Fe^{59}$ は速かに鉄貯蔵臓器，造血臓器等へ移行するが，血清鉄比放射能の減衰は12～24時間にかけて緩徐となる．非ヘミン鉄代謝では肝の交替率が高く，肝に導入される鉄はフェリチン分画に最も多い．脾の交替率は肝，骨髄に比べると低く，消化器粘膜では小腸が比較的高い交替率を示したが，胃粘膜，大腸，腎の交替率は低値であつた．

正常家兎の鉄代謝に及ぼす瀉血の影響は放射性鉄投与後12時間に10ml/kg の瀉血を行ない，瀉血後12時間，放射性鉄投与後24時間の鉄量と交替率を求めて検討した．瀉血後，骨髄全鉄，血球鉄の交替率は上昇し，造血機能の亢進が認められ，血清鉄比放射能は瀉血後下降する傾向が強く，血清鉄の造血臓器への移行の促進が推定できる．瀉血後の非ヘミン鉄量には有意の減少が認められなかつた．交替率曲線の下降は瀉血後肝のフェリチン，小腸の各分画非ヘミン鉄，胃粘膜，大腸のフェリチン，ヘモジデリン分画に認められ，これら臓器の非ヘミン鉄が血清中へ移行したと推定できる．このことは消化器粘膜が瀉血による血清鉄量の低下に反応して粘膜細胞の鉄濃度を低下せしめ，新たな鉄の吸収に備えるのではないかと推定され，更に臓器全量に保有される鉄量が肝，骨髄に次いで多い消化器粘膜の非ヘミン鉄に瀉血後速かに動員される傾向が認められることは，消化器粘膜が単に鉄吸収の面で重要であるばかりでなく，鉄供給源として造血にも関与し，重要な役割を演ずることを示唆するものである．

Ⅱ．四塩化炭素障害家兎の鉄代謝とこれに及ぼす瀉血の影響

3%四塩化炭素オリーブ油を1 ml/kg 3日間背筋内に注射し，注射終了後5日目に20μc/15～20γFe/kg の $Fe^{59}$ を静注した．障害家兎では血清鉄量が増加し，血清鉄比放射能は各時間とも高く，放射性鉄の臓器への移行は遅延する．骨髄全鉄，血球鉄の交替率は低下し，造血機能の抑制が認められる．臓器鉄量は肝，脾，腎のフェリチンが減少し，骨髄では各分画とも減少が認められ，脾のヘモジデリン分画の鉄量が増加し，消化器粘膜の非ヘミン鉄量には障害時に著明な影響が認められなかつた．肝のフェリチンの交替率は著しく低下し，$S_{II}$ 分画，ヘモジデリン分画の交替率はかえつて上昇し，障害時の肝への鉄導入にはヘモジデリン分画や $S_{II}$ 分画が重要な役割を演じていると考えられる．脾，骨髄の交替

率も障害家兎では著明な低下が認められたが，消化器粘膜では代謝抑制をうけ難く，$P_{I}$, $S_{II}$分画の交替率はむしろ高値を示した．腎の各分画の交替率は上昇し，投与した $Fe^{59}$ は四塩化炭素障害時に腎に多く集まる．

四塩化炭素障害家兎の鉄代謝に及ぼす瀉血の影響は瀉血後造血機能が亢進し，血清鉄の臓器への移行の促進が認められたが，貯蔵鉄量は特に著変は認められない．障害家兎における瀉血後の貯蔵鉄動員は小腸をはじめとして，四塩化炭素障害時に高い交替率を示し，鉄の導入が活発であつた肝の $S_{II}$ 分画，いわゆるヘモジデリン分画，胃粘膜，大腸，腎の各分画非ヘミン鉄に認められた．

Ⅲ．瀉血貧血家兎の鉄代謝

2週間隔日に約10ml/kg の瀉血を行ない，血色素量（ザーリー）50〜55%の貧血を起こさせた家兎を用いた（20μc/5〜7γFe/kg の$Fe^{59}$ を静注）．貯蔵鉄量は各臓器，各分画非ヘミン鉄に減少が認められ，いずれも造血に利用されたと思われる．放射性鉄は血清から極めて速かに臓器へ移行し，血球鉄の交替率は著明に上昇し，造血機能の著しい亢進を認めた．放線性鉄の各臓器への分布は3時間を頂点として経過するが，いずれの臓器でも対照家兎よりも少なく，その交替率も低値であつた．

以上，われわれは各種条件下の鉄代謝を追究し，正常時，造血機能亢進時並びに抑制時の各臓器貯蔵鉄の動態をそれぞれ明らかにするとともに，消化器粘膜非ヘミン鉄が鉄供給源としても重要な役割を演ずることを明らかにした．

### 137．組織蛋白の研究　第11報　動的平衡に関する試験管内実験（II）

北海道大学山田内科　○久永　二朗，鈴木　重男

体成分の動的平衡，とくに組織蛋白の分解と合成の詳細な相関を知ろうとして，精製肝 xanthine oxidase の試験管内における活性変動の要因を調べた．

1） 牛肝からの xanthine oxidase 分離精製には，Kielley法にならい，Ca phosphate gel on cellulose(Price & Greenfield) の column chromatographyと硫安分別沈澱を併用した．

精製肝 xanthine oxidase 標品0.68mg/ml の比活性度は，hypoxanthine が基質の場合，Dhungat & Sreenivasan 法で1283であつて，34分後に酵素能は終息した．一方，37℃37分間放置した後 hypoxanthine 添加を行ない酵素能を検すると，比活性度の低下はほとんど見られなかつた．すなわち極めて不安定な酵素と言われている xanthine oxidase ですら，それが分解，失活する最大の原因は酵素作用発現にある事が実証された．換言すれば，酵素分子は基質に作用することによつて使消され，これに反し体温上昇そのものが体蛋白損耗の直接因子になることは少ない．

2） xanthine oxidase に対しなぜ salicylate が安定剤であるのか．酵素標品 1 ml に 5mg/ml sod. salicylate 0.05ml を加えて酵素への影響を検した．その結果，本薬物が酵素分子の分解を一部抑制し，対照にくらべ，tryptophan，methionine，leucine の遊離の欠如ないし僅少であることが paper chromatographyで明らかにされた．かかる蛋白分解抑制は salicylate の薬理作用の一つといえる．

3） 比活性度の低い xanthine oxidase 標品の再生如何を次のようにして検討した．

$Q_{O_2}$ がそれぞれ17，40，有機物量がそれぞれ 0.94，0.92mg/mlなる酵素標品各 1 mlを鼠肝の microsomefree soluble cytoplasmic supernatante (Zamecnik) 1ml, 3 mg/ml hypoxanthine 0.3ml へ加え，更にpH 7.4緩衝液（Na, K 濃度が鼠肝細胞の soluble cytoplasmic supernatanteのそれ，すなわち24, 66mEq/kgに近いよう調製）で終量各 2 ml の酵素系を作つた．そしてこれらの系が示す該酵素能の増減を，xanthine, 尿酸生成量を指標として調べた．その結果，DL-tryptophan，DL-methionine，L-histidine-HCl, L-lysine-HCl, DL-threonine各1.5μM/ml を含有するアミノ酸混合溶液 0.2ml及び 2.5mg/ml ATP-$Na_2$0.2mlを更に同時添加した酵素系において，有意の hypoxanthine 脱水素作用増強がみられた．つまり xanthine dehydrogenase としての活性の再生が試験管内で可能になつた．しかも上記の特定アミノ酸混合溶液中に該酵素の活性中心を構成するアミノ酸群の含まれていることがうかがわれる．ただし脱水素能再生の詳細な機構は未解決のまゝである．

4） 組織蛋白の分解とアミノ酸の incorporation との関係を量的に追究しようとして放射性アミノ酸を用いた．glycine-1-$^{14}$C 総量 0.5mc (32.76mg) を鼠13匹に心臓内注入し，20時間後その鼠肝から $Q_{O_2}$=32のxanthine oxidase を分離，この酵素標品について行なつた検索と成績は次の如くである．

該標品（有機物量 0.557mg/ml)1ml を酸水解して得た総アミノ酸量は paper chromatography，ninhydrin 発色，抽出比色法で測定し 462.3γ，β，γ線はgas flow

counter で計測し 561.1± 7.8cpm，従つて両数値の比は1.21である．

次に該標品 1 ml を pH 8.6 pyrophosphate buffer 1ml 中で37℃20分間 3mg/ml hypoxanthine 0.3ml に作用させ，その際酵素標品の蛋白が分解して遊離してくるアミノ酸を測ると11.39 γで，計数値は14.6± 1.7cpm，両者の比は1.28，基質を加えない対照例では，遊離アミノ酸量が7.32γ，計数値が 9.5± 2.3cpm，その比は1.29であつた．

要するに，xanthine oxidase 含有蛋白分画の総アミノ酸量対そこに incorporate された glycine-1-$^{14}$C 量の比は，その分画が一部分解して遊離するアミノ酸量対遊離 glycine-1-$^{14}$C 量の比に一致する．よつて，体蛋白分子はそれの生成の新旧とは無関係に，つまり at random に分解することが確証された．この事は，機能をもつた 1 個の組織蛋白分子を仮想した場合，その分解は部分的なものであつて，直ちに補修再生されるに相違ないとの認識の上に立つてこそはじめて理解し得る現象と考える．しかも疾病によつて，これがどのように変るかは興味ある課題であろう．

### △ 138．弗素中毒症に関する研究

岐阜県立医科大学高森内科
高森　時雄，森　　甫，竹内　三郎
井戸　豊彦，藤井　学，小寺　豊
安藤　守宣，戸谷　恵美，藤井　昭
前岡　勇夫，永井　俊夫，細川　禎正
杉下　功，杉山　弘和，渡辺　一敏
加藤　賢治，小野　一郎，中村　悦郎
各務　守正，笠原　信男，伊東　毅
前川　修，酒井　正衛

弗素中毒症の研究に関しては高森等が既に報告したところであるが，われわれはさらに種々実験を行ない知見を得たので報告する．

1）家兎における NaF 20mg～30mg/kg投与群において実験開始 1～2 週に赤血球 100万前後の減少をみ，同時に白血球，血小板の減少および網状赤血球の増加を認めた．これらの変化は一過性であり，漸次回復の像がみられた．

2）$Cr^{51}$ による赤血球寿命は体重 2.5kg 群においては対照平均16.8日，NaF 20mg群では11.7日であり，また体重 1.7kg群において対照11.3日，NaF 10mg群 7.4日，NaF 30mg群7.7日で中等度の平均寿命短縮を認めた．

3）赤血球食塩水抵抗は，NaF 30mg/kgにおいて 5 日後に中等度の減弱を認めた．

4）試験管内赤血球 Heinz小体形成試験においては，NaF 30mg/kg投与群において，第 3 日より小体 3 個以上有する赤血球の明らかな増加がみられたが，対照群は変化がみられなかつた．また慢性弗素中毒症（NaF 20 mg/kg 3 カ月間投与）では小体 5 個以上有する赤血球が30～40%と増加していた．

5）$Fe^{59}$ による血漿鉄消失速度および $Fe^{59}$ 赤血球摂取率は対照に比し，有意の差を認めなかつた．

6）試験管内における血球単位容積の糖消費能はNaF濃度25mg/dlまでは直線的に低下し，25mg/dl以上では全く糖の消費を証明しなかつた．また乳酸生成能は 100mg/dl までは直線的に低下し，100mg/dl以上では全く乳酸の生成を阻止した．

7）家兎急性F中毒（40mg～80mg投与）においての NaF 投与後 30分～120分の経過観察によれば，血糖値は著増し，乳酸値および焦性ブドウ酸値も徐々に増加する．赤血球解糖能は 5 分後抑制されるが，30分後にはかえつて促進し以後徐々に投与前値に復帰する．なお20mg/dl 投与家兎ではこれらに著変を認めなかつた．犬での同様の実験の結果は血糖値は30分～1 時間後に最高値を示し，4 時間後にはほとんど前値に戻つている．乳酸値，焦性ブドウ酸値ともに一定の傾向なく，赤血球解糖能は家兎と同様の経過をたどつた．家兎慢性F症にては血糖値，乳酸値および焦性ブドウ酸値の低下の傾向を認めたが，解糖能には著変はなかつた．なお肝並びに血清の G-6-Pase 活性には著変がなかつた，

8）NaF 40mg～70mg/kg投与による急性中毒犬のECG所見は，各誘導に著明なT増高，左室単極誘導でのST の低下を認めた．NaF 70mg/kg投与犬では15分後に洞房ブロック並びに房室ブロックを認めた．この際の赤血球解糖系では 5 分後に抑制され，以後漸次回復するが，血糖は30分後に最高値を示した．

9）上記実験時の電解質は Na，Mg に著変なく，Kは時間とともに増加，70mg/kg 投与犬ではK値が著増し，また Ca は投与前値より徐々に減少の傾向を認めた．血中F濃度は静注後 5 分にて最高に達し，以後漸減し 2 時間後には最高値の$^1/_3$に減少した．なお家兎，犬を通じて注射後最高F濃度は推定濃度$^1/_{10}$の低値を示した．

10）急性ならびに慢性F中毒の家兎および白鼠の

$I^{131}$ を使用した甲状腺機能検査では，$I^{131}$ 甲状腺摂取率，同転化率，血清転化率ともに対照に比し区々で一定の傾向を示さなかつたが，組織学的には高濃度F群においては濾胞の大小不同を認める以外に著変を認めなかつた．

11) F50ppm および $Ca^{45}$ 2カ月間投与白鼠の骨および門歯の灰1mgに対する比放射能は試験群門歯116.1，下顎骨55.6，大腿骨38.1で対照はそれぞれ 156.1，80.1，64.9で試験群の有意の低下を認めた．

12) 組織学的に急性中毒肝はうつ血および肝糖原の著減および一部の変性像が認められ，慢性症にても充血，肝細胞の混濁膨化および脂肪浸潤を認めるが，糖原の減少は著明ではなかつた．急性中毒症の副腎は皮質髄質に充血像を認め，慢性症では球状層細胞の空胞化萎縮混濁，束状層の細胞増殖像を認めた．腎の退行変性像は大量投与群ほど著明であり，脾は急性症にて充血傾向著明，慢性群は濾胞の萎縮傾向がある．心筋糖原は急性症でやや減少せるも，慢性症では著変を認めなかつた．

以上要するに NaF 投与後，比較的早期にみられる貧血は解剖学的に出血を認めず，試験管内 Heinz 小体形成試験より赤血球障害の存在を思わせること，また滲透圧抵抗も減弱し，さらに $Cr^{51}$ による赤血球寿命の短縮を認めた点などより，NaF 投与による溶血性貧血に起因するものと考える．急性F中毒動物においては赤血球解糖は5分後に抑制され，以後漸次回復する．血糖値著増を認めるが，これは赤血球解糖系の阻害および肝糖原の著減より一応肝糖原の放出に起因するものとも思考される．またECG変化は血清K値上昇のほかに，その可能性が考えられる心筋代謝障害，赤血球解糖系障害に基づく酵素欠乏などが関与するものであろう．甲状腺機能に関しては，一定の傾向をみなかつた．

### 139. 大久野島毒ガス傷害に関する研究 第1報 毒ガス工場旧従業員の死因

広島大学和田内科
和田 直，○西本 幸男，宮西 通博

広島県忠海町南方の瀬戸内海の一小島である大久野島には，昭和2年から昭和20年までの間，旧陸軍唯一の毒ガス工場があり，びらん性毒ガスである yperit・lewisite，くしやみ性の diphenylcyanarsin，窒息性の cyanwasserstoff・phosgen，催涙性の chloracetophenon 等の猛毒ガスが製造され，昭和12年頃には製造量が最高に達しyperit は月産 450屯，lewisite は50屯であつたといわれている．これらの毒ガス製造に当つて最初は不馴れのため，後には防護衣服の欠乏等のため，軽重の差はあつても大多数の従業員は毒ガスによる傷害を蒙つており，全身の皮膚に大なり小なりの斑点を残して当時の被毒を物語つている．さて昭和27年，当時30才の一旧従業員が気管分岐部の癌で当科に入院したのが契機となつて，同年8月生存者の健康診断及び死亡者の死因調査を行ない，その後10年間旧従業員の観察を続けている．かかる業績は近時ようやくわが国においても問題となりつつある air pollution に対する研究の一環として意義があるばかりでなく，また全世界に類例をみない研究であるので，今回はその第一段階として旧従業員の死因を調査し，毒ガス傷害に検討を加えた．

方法としては，昭和27年以前の死亡者は死亡診断書により，調査開始以後はその臨床経過，更に病理解剖により死因が追求された．また対照として同地区住民の死因調査も平行して行なわれた．

現在までに判明した旧従業員の死亡は 156例に達している．従業員の大多数は男子であつたため死亡者の大多数は男子で，死亡時の年令は50才台及び40才台が多かつた．死因を系統別にみると，呼吸器系が圧倒的に多く84例（53.8%）を占め，次いで消化器系の28例（17.9%）であつた．呼吸器疾患を更に詳しく分類すると，結核性疾患によるものが30例（35.7%）で，気管支炎・肺炎・肺壊疽・肺膿瘍等感染性疾患が32例（38.1%），咽頭・喉頭・縦隔・肺等の悪性腫瘍によるものが22例（26.2%）を占めた．また消化器疾患を悪性腫瘍・肝硬変症及びその他の疾患に大別すると，それぞれ15例（53.4%），4例（14.3%）及び9例（32.3%）であつた．このような分類によつて，年次別に出現頻度をみると，呼吸器疾患においては結核による死亡は終戦前後に急増し，その後減少して昭和28年以後は1例もない．また悪性腫瘍は昭和22年以前には1例もなく次第に増加して現在に及んでいる．更に感染性疾患群は全期間を通じてみられたが，ことに悪性腫瘍と共に近年における主要な死因の一つとなつている．消化器疾患においても悪性腫瘍による死亡は終戦前には1例もなく，その後出現して現在における重要な消化器死因となつている．このように現在における死因をみると呼吸器・消化器の悪性腫瘍及び慢性呼吸器疾患が2大死因を形成しているが，まず悪性腫瘍による死亡37例について検討を加えてみたい．死亡時の年令は一般日本人と同様50才以後が大部分であるが，30才の気管支癌，34才の縦隔洞腫瘍，38才の食道癌等の如く比較的若い年代にも悪性腫瘍の発生がみられたことは注目に値する．次に年次別に出現頻度をみると，消化器癌の方

が早く現われ，次いで喉頭癌で，肺癌は最も遅れて現われている．次に悪性腫瘍の発生頻度についてみよう．旧従業員の出生地である忠海町及び竹原町の住民の悪性腫瘍による死亡率と旧従業員のそれとを比較すると，明らかに旧従業員に高率で，呼吸器癌のみについてみると前二者では全部の癌に対し僅か数%を占めるに過ぎなかつたが，旧従業員においては過半数を占めた．このように旧従業員においては明らかに癌による死亡，殊に呼吸器癌による死亡が高率であつた．また剖検或いは生検によつて明らかにし得た発癌部位は，呼吸器癌については咽頭・喉頭・気管分岐部及び大気管支分岐部が圧倒的に多く，腺癌の1例を除き他はすべて扁平上皮癌であつた．次に病理解剖の行なわれた21例について主として呼吸器の所見をみると，肋膜の癒着はほとんど全例に認められ，10例において明らかな慢性気管支炎所見がみられた．その他気管支拡張症（8例），肺気腫（7例）等が高率に認められ，かかる慢性呼吸器疾患の結果として右室の変化が6例に認められている．かゝる所見は我々が同時に行なつた生存者の検査成績とも軌を一にしている．

以上今回われわれは大久野島毒ガス工場の旧従業員死亡156例について，その死因を詳細に調査した結果，呼吸器疾患による死亡が過半数を占め，しかも悪性腫瘍によるものが明らかに多いことを知つた．また組織学的には扁平上皮癌であり，発生部位は上部気道及び消化器で刺激を受け易い部位であるなどは，長期にわたり微量の毒ガスを吸引及び嚥下した事によるものであることを強く示唆している．呼吸器疾患のうちでもう一つの重要な死因は慢性気管支炎であつて，これに感染が繰り返されてその都度増悪し，気管支拡張症・肺気腫或いは肺線維症等が加わり，更にその結果右室にも変化を来たしたものと想像される．このような一連の変化は今日漸やく認識され始めた air pollution という立場を端的に現わすものとして論じらるべきであり，かかる観点よりする研究に寄与する所があれば望外の幸である．

### △ 140．酸素の臨床的実用性に関する検討（続）

横浜掖済会病院 松野 金治，河野 清
佐々木寿雄，前田 博司

1） はしがき及び目的： 前回と同じ目的を以て，引き続き，今日まで遭遇した臨床例を観察するに，①従来からの私達の見解を勇気づけるような，好ましい結果をもたらしていること，②それと同時に急性睡眠薬中毒死の場合では，呼吸と循環の不全に基づく酸素欠乏による人体生活機能の終着点を考えさせられのである．③そして，この終着点は，結局，脳神経中枢細胞の酸素欠乏の結果によるものかとの考えから，脳神経中枢細胞機能の保護から更に酸素欠乏環境における適応性と考えさせられるので報告する．

2） 方法： 前回と同じく酸素応用として吸入及び酸素テントと強心剤，輸液，輸血，吸引，導尿及び浣腸の全部または一部を併用す．そして観察方法は前回と同じ．

3） 症例： 前回と同じく，その（2）から（13）までのものを連続観察す．

4） 結果： 症例によつて経過に時間的長短の差はあるが，前記急性睡眠薬中毒死の1例を除き，一般に好ましい結果をもたらしている．そして特に重篤なる症例における観察では，（i）呼吸症状の改善特にチェーン・ストークス様周期呼吸症状の消退，（ii）心機能の改善として，その拍動数及び拍動の強さの改善及び不整脈の消退，（iii）チアノーゼの消退，（iv）神経興奮症状及び痙攣症状の鎮静及び昏睡症状の改善，（v）循環と呼吸の両機能の運営機転は密接なる関係にあること，（vi）前記急性睡眠薬中毒死では，脳神経中枢機能の保護及び酸素欠乏環境におけるその適応性の研究の必要が考えられる．（vii）また酸素の過剰的中毒症状の出現には遭遇していない．

5） 断案： 以上の臨床的観察の結果からして，次の諸項にわたつて考えさせられるのである．（1）酸素の作用は，自律神経系機能の運営機転に対して，まず交感神経系を刺激してその機能を改善し，しかる後に副交感神経系機能との調整的影響を及ぼしているものではないだろうか．（2）一般に脳及び脊髄神経系を含めて，神経細胞機能に，賦活的に作用して，その壊死及び麻痺症状の出現を防ぐことに関与しているものではないか．（3）酸素室の改善と利用の必要を感じさせられる．（4）前回報告の断案（3）の事項は，引き続き研究を要するものとす．（5）前回報告の最終綜合事項も，引き続き考究するものとす．（6）前記急性睡眠薬中毒死の場合では，Baul Belt の警句を想起して，酸素適用法の改善の必要を痛感させられているものである．

**宿題報告** 午後3時10分〔要旨第50巻第7号掲載〕
**座長** 会頭 中川 諭
**肝臓疾患の診断** 北海道大学教授 高杉 年雄
**会頭演説** 午後4時〔要旨第50巻第7号掲載〕
**臨床50年を顧みて** 北海道大学名誉教授 中川 諭
**閉会の辞** 会頭 中川 諭

**入会**

| | |
|---|---|
| 権平達二郎 | 杉並区高円寺5の861 |
| 松尾　博司 | 東京大学上田内科 |
| 近藤　　清 | 北海道大学第一内科 |
| 鈴木　　誠 | 岐阜県立医科大学乾内科 |
| 福田　利正 | 愛媛県川之江市川之江町四国中央病院 |
| 大倉　辰雄 | 京都市左京区下鴨宮崎町22 |
| 増田　武弘 | 文京区駒込上富士前町19 |
| 佐藤　光三 | 東北大学抗酸菌病研究所 |
| 斎藤　　洋 | 新潟市松波町3の355 |
| 小出　　昭 | 高田市南本町3丁目国立高田病院 |
| 原　　義雄 | 新潟市川岸町3県営アパート254号 |
| 広野　耕一 | 長岡市新栄町1中央綜合病院内科 |
| 山崎　俊吾 | 足立区千住2の27 |
| 渡辺　一功 | 杉並区高円寺5の807 |
| 末原　幹久 | 千葉市稲毛台町98 |
| 加納　　学 | 小千谷市千谷川6の1 |
| 今川　　省 | 調布市国領541 |
| 伊谷　昭幸 | 荒川区町屋1の536 |
| 太田　昭文 | 板橋区大谷口上町日大板橋病院第一内科 |
| 塚崎　　整 | 同　上 |
| 梶原　　真 | 渋谷区代々木2の1中央鉄道病院 |
| 近藤喜代太郎 | 渋谷区代々木初台691 |
| 斎藤　昌三 | 市川市新田町4の1412 |
| 田中　泰次 | 柏崎市大久保町国立新潟療養所 |
| 寺岡　昭彦 | 杉並区下高井戸2の419 三由方 |
| 永田　　昭 | 横浜市中区福富町東通38金子胃腸科 |
| 野崎きぬ子 | 台東区浅草象潟2の6 |
| 松岡　継明 | 杉並区久我山3の143 |
| 村尾　裕史 | 東京大学冲中内科 |
| 荒川　一郎 | 中央区京橋3の1 第一荒川ビル |
| 荒川　綾子 | 同　上 |
| 加藤　正弘 | 江戸川区小岩町2の3033 |
| 荒谷　　竜 | 広島市大手町3の36 |
| 猪原　修三 | 福山市丸之内町 |
| 沢崎　嘉衛 | 広島市段原大畑町8 |
| 田中　　治 | 大阪市城東区蒲生町4の14 |
| 高梨　慎吾 | 広島市猿猴橋町84 |
| 永田　幸一 | 広島市千田町広島赤十字病院婦人科 |
| 平木　憲雄 | 広島県安芸郡府中町逓信病院 |
| 正岡　　旭 | 広島市猫屋町14 |
| 三谷万一郎 | 田辺市南新町19 |
| 山崎光太郎 | 広島県江田島町切串 |
| 保崎　清俊 | 川崎市南町82 |
| 北岡　利雄 | 三重県多気郡大台町佐原大台病院内 |
| 金本　万有 | 足立区興野町415　西荒井病院 |
| 粕川　礼司 | 横浜市南区太田町1の40 |
| 横井　　浩 | 金沢市下石引町76 |
| 堀井　　渉 | 魚津市六郎丸992　富山労災病院内科 |
| 黒田　満彦 | 金沢大学村上内科 |
| 片岡　茂和 | 兵庫県揖保郡御津町中島 |
| 市原　　靖 | 埼玉県北足立郡大和町国立埼玉病院官舎 |
| 大森　　肇 | 石川県鹿島郡鹿西町 |
| 野村　岳而 | 金沢市三所町71　高田方 |
| 飯塚　昌彦 | 八王子市横山町88 |
| 岡村　祐輔 | 日本大学有賀内科 |
| 金井　弘一 | 練馬区下石神井1の211 |
| 川島　　浩 | 浦和市大谷場中町700の1　岡崎方 |
| 木村三津夫 | 世田谷区祖師谷2の245 |
| 近藤甲斐男 | 東京大学分院内科 |
| 柴原　正明 | 台東区谷中清水町5 |

**逝去**

| | |
|---|---|
| 〔森川謙三〕 | 布施市吉松12の28 |

日本内科学会雑誌・第50巻　第9号
昭和36年12月6日印刷　会費金1,200円
昭和36年12月10日発行　一部金　150円

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
発行所　社団法人　日本内科学会
振替東京6,232番

編集人　東京都杉並区荻窪3丁目70番地　上田英雄
発行人　東京都三鷹市上連雀515番地　大国岩太郎
印刷人　東京都北区西ヶ原3丁目46番地　向　喜久雄
印刷所　東京都北区西ヶ原3丁目46番地　株式会社　杏林舎

# 訂　　正

第50巻第8号（11月号）掲載図表に誤りがありましたので，以下の如く訂正致します．

表2．12時間空腹後の家兎膵島亜鉛量
（無処置家兎）

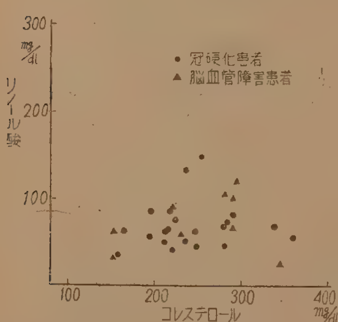
| No. | 測定島数 | 平均E | σ |
|---|---|---|---|
| 1 | 50 | 0.248 | 0.038 |
| 2 | 50 | 0.250 | 0.051 |
| 3 | 50 | 0.252 | 0.033 |
| 4 | 50 | 0.261 | 0.065 |
| 5 | 50 | 0.265 | 0.046 |
| 6 | 50 | 0.270 | 0.032 |
| 7 | 50 | 0.276 | 0.050 |
| 8 | 50 | 0.280 | 0.048 |
| 9 | 50 | 0.289 | 0.022 |
| 10 | 50 | 0.306 | 0.017 |
| | 500 | $E_M$ 0.273 | ± 0.068 |
| | | $\sigma_M$ | ± 0.003 |
| | | $3\sigma_M$ | < 0.01 |

**783頁**（原著・二宮論文）表2において，**No. 9** と **No. 10**との間の線はもう1段下に入るべきでしたので，上記の如く訂正します．

表3．12時間空腹後の家兎膵島亜鉛量
（内臓神経切断家兎）

| No. | 切断後の日数 | 測定島数 | 平均E | σ |
|---|---|---|---|---|
| 11 | 2 | 50 | 0.254 | 0.053 |
| 12 | 2 | 50 | 0.276 | 0.048 |
| 13 | 3 | 50 | 0.248 | 0.060 |
| 14 | 5 | 50 | 0.263 | 0.024 |
| | 2～5 | 200 | $E_M$ 0.260 | ± 0.082 |
| | | | $\sigma_M$ | ± 0.005 |
| | | | $3\sigma_M$ | < 0.017 |

**783頁**（原著・二宮論文）表3の平均Eの行で，下より3段目の $E_M$ ± 0.260 は $E_M$ 0.260となり，そのすぐ右の 0.082は±0.082 となります．

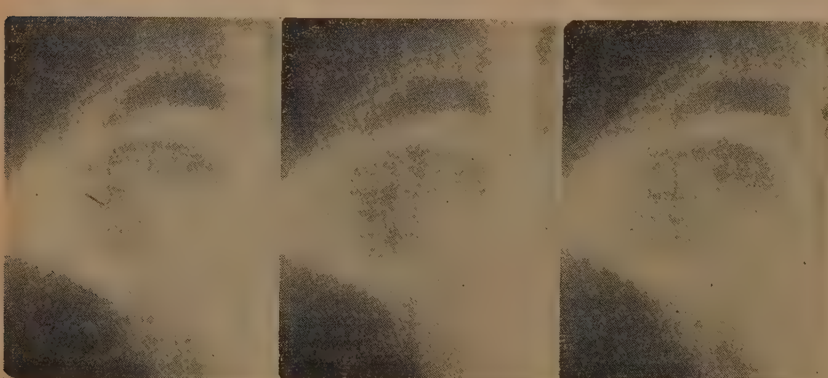



第14図．血清コレステロール濃度とリノール酸濃度（mg/dl）の関係．

**807頁**（原著・田中論文）

第14図のリノール酸の数値が，30，20，10mg/dlとあるのは，それぞれ 300，200，100mg/dlとなります．

左図は正しい図です．



（a）普通呼吸深呼気時
（6.3）

（b）普通呼吸　深吸気時
（6.3）

（c）咳嗽発作直後　深吸気時
（6.3）

（　）内は空洞面積の計測値

第14図．ヒト空洞像の呼吸性不変形例（大○，♀，断層像）

**836頁**（原著・児玉論文）の第14図は写真版が逆さでした．すなわち左図は正確な図です．

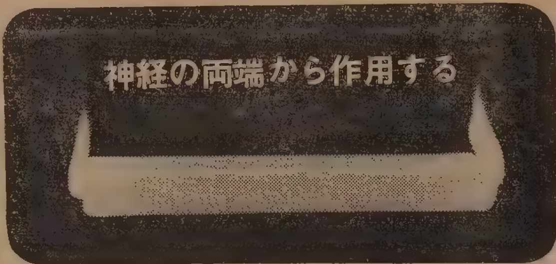
## 欧米医療視察旅行募集　（日本内科学会後援）

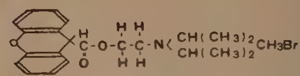
医学会始めての海外視察団を実施以来回を重ね本第７回は主として，1962年９月５日より８日まで，西独ミュンヘンに於いて，開催される第７回国際内科学会議出席を兼ね，欧米各国の医療制度，施設の視察旅行を下記により，実施致しますので御案内申上げます。

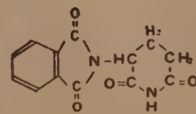
| | |
|---|---|
| **出　　発** | 昭和37年８月27日 |
| **帰　　国** | 昭和37年10月13日 |
| **訪　問　国** | イタリー，スイス，オーストリア，ドイツ，フランス，イギリス，オランダ，デンマーク，スペイン，ポルトガル，メキシコ，米国，（以上12国） |
| **訪問都市** | 28都市 |
| **出席国際会議** | 第７回国際内科学会議<br>第４回国際心臓学会議 |
| **視察医療施設** | 15カ所，及びドイツ治療週間参観 |
| **総　費　用** | 約 1,180,000円 |
| **申込締切日** | 昭和37年２月末日 |
| **申　込　先** | 学会もしくは下記 |

東京都港区芝琴平町２番地（株）ミヤコ•トラベル•サービス

Tel. 東京 501局3411～5，3287～9　企画責任者　石垣哲雄宛





臭化プロパンテリン


(イソミン)
N-フタリル・グルタミン酸イミド

プロバンM錠は次の4つの主成分よりなる二重錠です．

組　成（1錠中）

| | |
|---|---|
| 臭化プロパンテリン | 7.5mg |
| N-フタリル・グルタミン酸イミド（イソミン） | 6.0mg |
| 乾燥水酸化アルミニウム・ゲル（ゲラルミン） | 250.0mg |
| 酸化マグネシウム | 80.0mg |

# 胃酸過多・胃炎・消化性潰瘍に

# プロバンM錠

★健保適用

新発売！

作用・特徴

1.臭化プロパンテリンの効果
特に胃腸を支配する副交感神経系に選択的にはたらき，胃腸運動の異常昂進と胃液並びに胃酸の過剰分泌を抑制します．

2.N-フタリル・グルタミン酸イミド（イソミン）の効果
主として中枢神経の興奮を鎮静し，消化性潰瘍など各種胃腸疾患の大きな病因とされている精神的なストレスを除去します．

3.4成分配分の効果
臭化プロパンテリンとN-フタリルグルタミン酸イミドの併用は効果を相乗的に高め，またその作用は一層持続的となるため，少量の服用で優れた効果を発揮します．
また乾燥水酸化アルミニウム・ゲル，酸化マグネシウムの配合によって胃壁における病変の早期改善が得られます

適　応　症
胃酸過多，胃炎，胃痛，幽門痙攣，胃および十二指腸潰瘍，潰瘍痛，慢性下痢，痙攣性・粘液性または潰瘍性大腸炎，急性・慢性膵炎，小児疝痛，嘔吐など

用量・用法
成人には通常，毎食後1錠ずつ1日3回，症状に応じてさらに就寝前1～2錠を服用．重症の場合は適宜増量します．
胃酸過多，胃炎には症状発現時に直ちに1～2錠を服用しその後は上述の方法で服用を続けます．
小児には年令，症状により適宜減量して用います

包　装　　10錠　30錠　100錠　500錠

大阪市東区道修町
大日本製薬株式会社

# 高血圧・末梢血管障害に

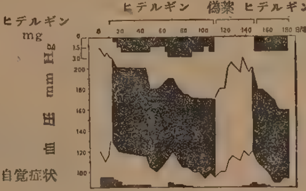
## 中枢に、心臓に、血管に作用する
## 新しい交感神経抑制剤

# 新発売 ヒデルギン

スイス・サンド社／麦角アルカロイドのジヒドロ誘導体

Dihydroergocristine, Dihydroergokryptine, Dihydroergocornineを等量混合することによってエルゴトキシンの毒性を低め、血管拡張と、末梢に対する抗アドレナリン作用を著しく増強した新交感神経抑制剤です。

**中枢神経系統に対して**
●血管運動中枢に作用して血管の緊張を和らげます。●血管痙攣性の刺激を制します。●感情興奮及びストレスの刺激を軽減します。




ヒデルギンと偽薬を用いた時の比較図
（偽薬を用いた時には血圧が再び上る事を示す）
Gast, W. amd Hueder, E. F. Wien. Klin, Wschr. (1950) 62, 900

**血管に対して**
●血管拡張作用、即ち末梢、脳、及び腎臓の血流を増じます。
●アドレナリン遮断、即ち急激な気温の変化、痙攣等の場合に起る急激な血管収縮の刺激から血管を護ります。

**心臓に対して**
●心搏数を減じます。即ち心臓血管系の負担を軽減し、心臓エネルギーを保持します。異所性心搏動を防ぎます。●不整脈を予防します。

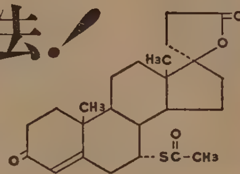
ヒデルギンはこれら３種の相乗作用によって下記適応症に優れた治療効果を示すことが実証されています。

**高血圧症**：本態性・動揺性・若年性及び妊娠中の高血圧症

**末梢血管障害**：レイノー病・神経障害・閉鎖性血栓動脈炎・閉塞性動脈硬化症等

包装　注 0.3mg 1 cc 6 管　舌下錠 (0.25mg) 30入

# 待望の
# 浮腫 原因療法！




アルダクトン（スピロノラクトン）は 3-(3-オキソ-7α-アセチルチオ-17β-ハイドロキシ-4-アンドロステン-17α-イル)プロピオン酸-γ-ラクトンであって，右の化学構造を有する．

## 抗アルドステロン性利尿剤

# アルダクトン
# Aldactone

全く新しい型の新利尿剤アルダクトンが，浮腫発生の病態生理の悪循環の要に位するAldosteroneそのものの働きに拮抗する……治療界待望の浮腫の原因療法剤として，米国サール社の研究陣によって創製されました．

〔作用・特徴〕
アルダクトン錠は従来の利尿剤とは全く異なる作用機序によって生理的な利尿作用を発揮します．

1．アルドステロンに拮抗する
浮腫の根本原因として重視されている抗利尿ホルモン，すなわちアルドステロンに拮抗してナトリウム排泄を促し利尿効果を示します．

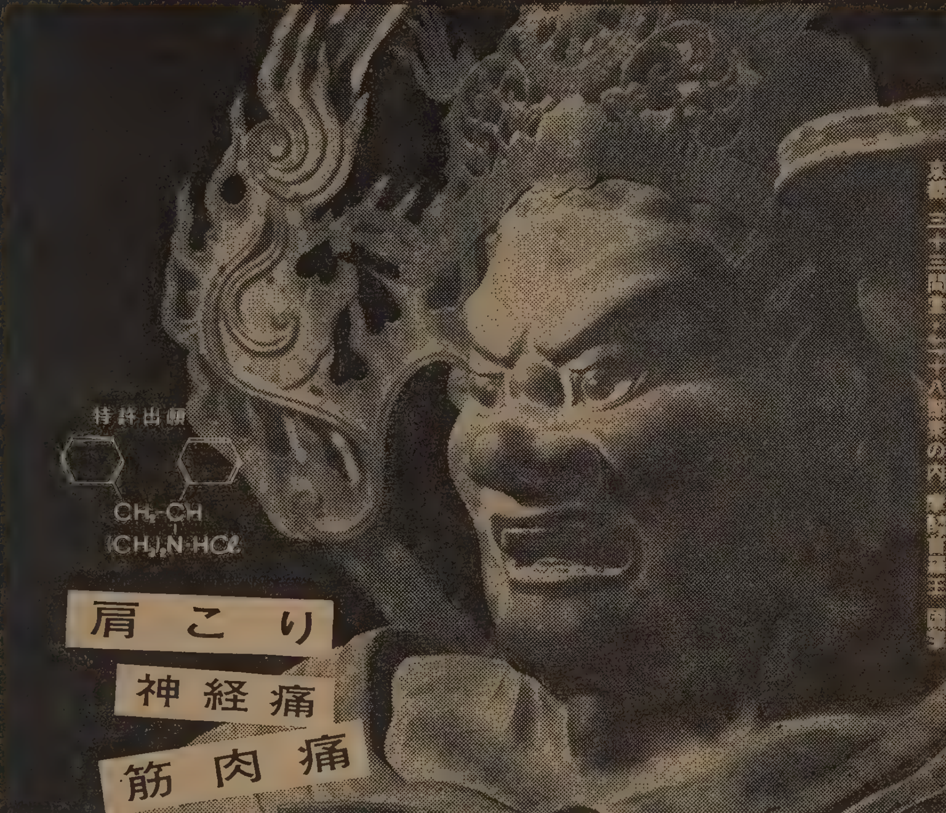
2．主に遠位尿細管に作用する
本剤は他剤と作用部位を異にするため，他剤無効の症例に対しても著効を示すばかりでなく，これとの併用によって優れた相乗効果を示します．

3．電解質不均衡を積極的に是正する
アルダクトンは電解質不均衡を積極的に是正する優れた作用があります．
従来の利尿剤に認められるK喪失傾向はアルダクトンには全くなく，むしろK喪失を抑制し，正常化させます．

〔適応症〕
1．心不全，腹水および浮腫を伴う肝硬変，ネフローゼ症候群，特発性浮腫その他浮腫および腹水を伴う諸疾患，高血圧症．
2．原発性アルドステロン症の診断および症状の改善．

〔用量・用法〕
成人には通常1日2～4錠を適宜分割投与し浮腫または腹水が消失するまでこれを続ける．（包装 20錠・100錠）

大阪市東区道修町
大日本製薬株式会社
○説明書贈呈




## ■新しい化合物の新しい薬理に基く・新治療剤

# SPA

L注射液

錠 糖衣錠

**全剤型・健保適用**

薬価基準

| 品名 | 規格単位 | 薬価 |
|---|---|---|
| スパL注 | 30mg 2cc 1A | 23.00 |
| スパ注 | 30mg 1.2cc 1A | 23.00 |
| スパ錠 | 25mg 糖衣 1T | 8.90 |

スパは京都大学生活科学研究所薬理研究室において、はじめて合成された新化合物 ℓ-1,2-Diphenyl-1-dimethylaminoethan Hydrochlorideの新しい製剤である。

**肩こりに対して**・注射後30分以内に筋硬度の低下、自覚症状の軽快が見られる。数回の連続投与により爾後症状の再発を見ない例が多い。

**腰痛、五十肩、坐骨神経痛に対して**・数回の連続投与により症状の著しい改善が認められる。副作用がほとんどなく、習慣性、蓄積性を認めない。

〔適応症〕 肩こり・筋肉痛・神経痛・腰痛・五十肩・坐骨神経痛・胃痛・腹痛・手術後疼痛

〔包装〕 注 10A・50A　錠 100T・500T

参天製薬株式会社
大阪市東淀川区下新庄町二丁目

●試供品・文献はお申込み次第贈呈致します



高血中濃度による集中的効果

# 強力な$V.B_1$療法を展開する…

●無臭·持続性の新活性型$V.B_1$剤

# ビオタミン

錠／散

無臭、しかも高度の体内利用率をもつ$V.B_1$…この目的のために、オリザニン以来ビタミン研究50年の歴史をもつ三共研究陣が、数多くの基礎研究　臨床研究の結果完成した新活性型$V.B_1$…それがビオタミンです。

無臭で化学的に安定なため大量投与、調剤等には極めて有利です。

- 腸管よりの吸収性がよく最高血中濃度は$B_1$塩酸塩の数倍に達します。
- この血中濃度は14時間後もなを$B_1$塩酸塩の最高濃度とほぼ同値を示す持続性をもっています。
- 血中で活性$B_1$(コカルボキシラーゼ）となる率が高く、$B_1$塩酸塩の数倍に達します。
- アノイリナーゼにより分解されず、投与量に比例して、有効に利用されます。

脚気及び脚気様症状・神経痛・リウマチ・栄養障害・消耗性疾患・難聴・弱視など各科領域の$V.B_1$欠乏症に

5 mg 錠●30入・100入・300入・1000入・2000入
100倍散●100 g ・ 500 g ・ 1 kg

大量投与に好適な高単位製品

25mg錠●30入·100入·300入　10倍散●25g·100g

## 強力・持続的な蛋白同化作用
## 1回の筋注で3週間有効

持続性蛋白同化ホルモン剤

# デカ-デュラボリン

(オランダ)オルガノン社　ナンドロロンデカノエート

- 体蛋白の代謝を促し、低下した栄養状態を著しく改善します。
- 骨細胞間質の増生を促し、二次的にカルシウムを沈着させ、骨形成不全、骨粗鬆症に好影響を与えます。
- 効力は1回の筋注で3週間以上持続します。
- 男性化作用は殆んどなく、小児、婦人へ安心して投与できます。

**早産児・未熟児の発育促進・栄養障害・体重不足・術前、術後の体力増強・ネフローゼ・骨粗鬆症等に……**

10mg　25mg　50mg　各1cc　1管

---

蛋白同化ホルモン剤

# デュラボリン

(オランダ)オルガノン社
ノルアンドロステノロン
フェニルプロピオネート
10mg　25mg　各1cc 1管
20mg　50mg　各2cc 1瓶

---

臓器へ移行率高く
耐性菌にフレッシュな抗菌力

# タオシン

トリアセチルオレアンドマイシン

- 問題の耐性ブドウ球菌をはじめ、広範囲の病原菌にフレッシュな抗菌力をもっています。
- 血中濃度はオレアンドマイシンやエリスロマイシンの1.5～2倍も高く、持続性も大です。
- 肺・皮膚への移行性、尿中排泄率が高く、このためこれら系統の疾患にはとくに有効です。

(25mg・100mg) 各25錠 100錠
(200mg) 100錠

---

- 水にとかせばのみよい

## タオシンドライシロップ

懸濁用粉末で、2～3倍の水または牛乳にまぜるとオレンジ色のシロップとなり、お薬ぎらいのお子様も喜んでのみます。粉末のままでも投与できます。

100 g

肺炎・気管支炎・ジフテリア・扁桃腺炎・皮膚感染症・尿路感染症に



三 SANKYO 共





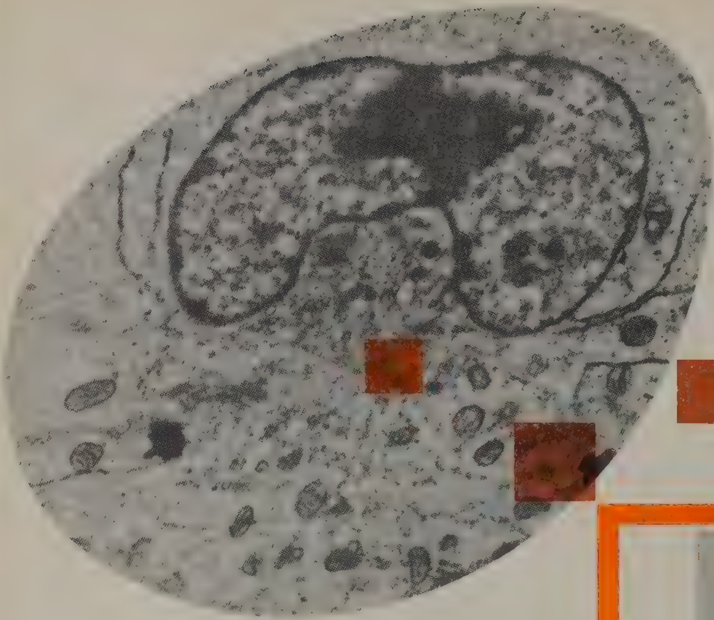



鎮咳祛痰にはまず
5つの特徴
1. 麻薬でも劇薬でもない普通薬です
2. 強力な鎮咳作用を有します
3. 祛痰作用を併有します
4. 副作用少なく長期間安全に使用できます
5. シロップは苦味が全くなく、小児にも容易に服用できます
非麻薬性鎮咳祛痰剤
アスベリン®
散(10%) 錠(10mg)
シロップ、
マルゴ印
田辺製薬
全剤型
健保適用

ソフテックスで見た花のいろいろ　12

らん








NEW MALIGNANCY
PALLIATIVE ANTIBIOTIC

# TOYOMYCIN FOR INJECTION

劇

新抗癌性抗生物質

## 注射用 トヨマイシン「タケダ」

（基準名　注射用クロモマイシン$A_3$）

トヨマイシンは、弊社研究陣が1951年大阪府豊中市の土壌から分離した放線状菌の1種 Streptomyces griseus No. 7 株の培養液から抽出に成功した新抗癌性抗生物質で、広範な基礎・臨床実験の結果、優れた抗癌作用が確認されています。

〔特　長〕

☆　癌細胞に対して著明な細胞破壊効果を現わす
☆　優れた延命効果を現わす
☆　癌細胞に選択的作用が認められる
☆　リンパ組織への親和性が高い
☆　白血球減少が少なく、長期投与が可能である
☆　自・他覚的 症状が著明に改善される

〔効　能〕 **癌腫・肉腫・悪性絨毛上皮腫・ホジキン氏病**の自・他覚的症状の緩解

〔包　装〕 注射用滅菌粉末 0.5mg（力価）瓶入

大阪市東区道修町２丁目27番地　　武田薬品工業株式会社

新発売

Vitamin $B_1$

# V.$B_1$療法に新機軸をもたらす

新活性持続型ビタミン剤

# ノイビタン

錠・散・注



V.$B_1$とチオクト酸はともにα-ケト酸代謝に密接な関係を有する補酵素でありますが、藤沢薬品ではこの両ビタミンを合理的に結合させた全く新しい物質**ノイビタン**を完成しました。

**ノイビタン**は生体内吸収が極めて良好で、活性型V.$B_1$(コカルボキシラーゼ)になり易いのでV.$B_1$の利用率が高く、長時間に亘って効果を持続します。しかも**ノイビタン**はV.$B_1$とチオクト酸との結合体であるため、糖質代謝を賦活し、エネルギー産生を高める作用が強く、従来のV.$B_1$誘導体に比し広範な適応を有します。

Thiamine-8-(methyl-6-acetyl-dihydrothioctate)-disulfide

(略称　TATD)

Thioctic acid

〔適応症〕

**ビタミン$B_1$欠乏による諸症**

- 脚気、疲労、食欲不振、心悸亢進、便秘
- 神経痛、神経炎、神経麻痺、筋肉痛、関節痛、リウマチ様関節炎
- 視神経炎、湿疹

**その他の諸症**

- 急性・慢性肝炎、黄疸、肝硬変、妊娠悪阻

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **錠** | (5mg) | 100錠 | ・500錠 | ・1000錠 |
| **散** | (1%) | 100g | ・500g | ・1kg |
| | (10%) | 25g | ・100g | ・500g |
| **注** | (1ml) | 10管 | ・50管 | |
| | (2ml) | 10管 | ・50管 | |

大阪市東区道修町4丁目3
東京都中央区日本橋本町2

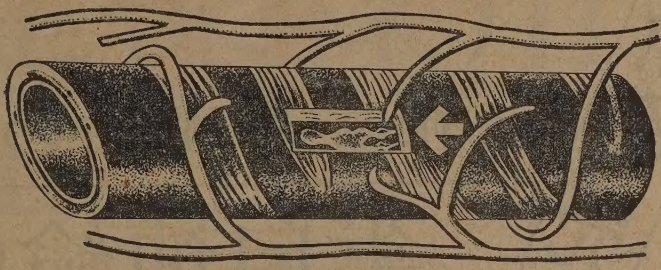
藤沢薬品

十二支シリーズ「丑」 **アピス聖牛**



古代エジプトでは動物のかたちをかりて象徴的に神話的内容を具現することが行われ　都市の守神として信仰されたものがその例が少なくなかった。アピス聖牛は　エジプト古王朝時代王都として栄えたメンフィスの市神として名高い。豊穣力の象徴としての牛に対する宗教的崇拝は人類文化と共に古くから存在する。**アピス聖牛**（エジプト・八王朝）道頓堀ナンバ一番蔵

CIBA



# ISMELIN

イスメリンは〔2-(octahydro-1-azocinyl)-ethyl〕-guanidine sulphate（一般名はGuanethidine）であります。

イスメリンは従来のいかなる降圧剤とも異つており他の降圧剤の誘導体でもなければ、また類似品や改良品でもありません。
イスメリンは全く新しい薬理作用にもとづいて作用し、中等度および重症の高血圧症に対する新しい治療剤であります。
イスメリンは交感神経の末梢部と細動脈との接合（上図）においてノルエピネフリンの生成又は分泌を抑制すると考えられ、この作用が従来の降圧剤のそれとは著るしく異る利点であります。
イスメリンは中枢また、副交感神経になんらの影響も与えず細動脈の血圧調整部において作用するので適確な降圧効果が期待できます。

包装：錠（10mg）50錠　250錠　　散（10%）25g　100g

## 新強力降圧剤

# イスメリン

チバ製品株式会社
大阪市北区万歳町50番地 チバ・ビル

武田薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目27番地

IS-2B